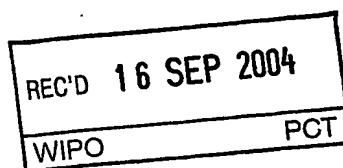


PCT/JP2004/011424

26. 8. 2004

日 本 国 特 許 庁  
JAPAN PATENT OFFICE



別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日      2 0 0 3 年   8 月   4 日  
Date of Application:

出 願 番 号      特 願 2 0 0 3 - 2 8 6 1 9 9  
Application Number:  
[ST. 10/C]:      [ J P 2 0 0 3 - 2 8 6 1 9 9 ]

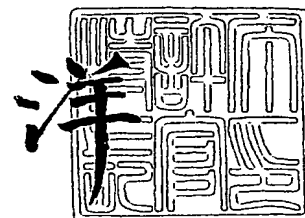
出   願   人      小 野 薬 品 工 業 株 式 会 社  
Applicant(s):

PRIORITY DOCUMENT  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH  
RULE 17.1(a) OR (b)

2 0 0 4 年   8 月 1 3 日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

小 川



BEST AVAILABLE COPY

出証番号   出証特 2 0 0 4 - 3 0 7 2 5 2 8

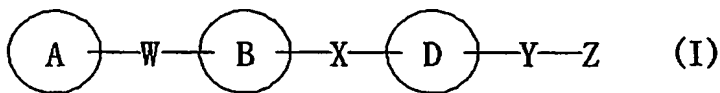
【書類名】 特許願  
【整理番号】 PPJP-26  
【あて先】 特許庁長官 殿  
【国際特許分類】 C07C 43/166  
【発明者】  
    【住所又は居所】 大阪府三島郡島本町桜井三丁目1番1号 小野薬品工業株式会社  
    【氏名】 楠田 晋也  
【発明者】  
    【住所又は居所】 大阪府三島郡島本町桜井三丁目1番1号 小野薬品工業株式会社  
    【氏名】 中山 孝介  
【発明者】  
    【住所又は居所】 大阪府三島郡島本町桜井三丁目1番1号 小野薬品工業株式会社  
    【氏名】 今 真咲  
【発明者】  
    【住所又は居所】 大阪府三島郡島本町桜井三丁目1番1号 小野薬品工業株式会社  
    【氏名】 田嶋 久男  
【発明者】  
    【住所又は居所】 大阪府三島郡島本町桜井三丁目1番1号 小野薬品工業株式会社  
    【氏名】 加藤 幸子  
【特許出願人】  
    【識別番号】 000185983  
    【住所又は居所】 大阪府大阪市中央区道修町二丁目1番5号  
    【氏名又は名称】 小野薬品工業株式会社  
    【代表者】 松本 公一郎  
【手数料の表示】  
    【予納台帳番号】 029595  
    【納付金額】 21,000円  
【提出物件の目録】  
    【物件名】 特許請求の範囲 1  
    【物件名】 明細書 1  
    【物件名】 要約書 1

## 【書類名】特許請求の範囲

## 【請求項 1】

一般式 (I)

## 【化 1】



(式中、環A、環Bおよび環Dはそれぞれ独立して置換基を有していてもよい環状基を表し、Wは主鎖の原子数1-8のスペーサーを表し、Xは主鎖の原子数1-2のスペーサーを表し、Yは結合手または主鎖の原子数1-8のスペーサーを表し、Zは酸性基を表す。)  
 )で示される化合物またはその塩を含有してなる脂質の搬出促進剤。

## 【請求項 2】

脂質の逆転送促進剤である請求項1記載の剤。

## 【請求項 3】

脂質がコレステロールである請求項2記載の剤。

## 【請求項 4】

請求項1記載の化合物またはその塩を含有してなるマクロファージの泡沫化抑制剤。

## 【請求項 5】

請求項1記載の化合物またはその塩を含有してなるHDL上昇剤。

## 【請求項 6】

請求項1記載の化合物またはその塩を含有してなるLDL低下剤。

## 【請求項 7】

請求項1記載の化合物またはその塩を含有してなるPPAR介在性疾患の予防および／または治療剤。

## 【請求項 8】

PPARがPPAR $\delta$ である請求項7記載の剤。

## 【請求項 9】

PPAR $\delta$ 介在性疾患が高脂血症である請求項8記載の剤。

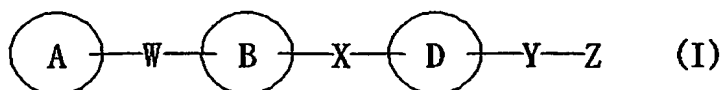
## 【請求項 10】

PPAR $\delta$ 介在性疾患が肥満症である請求項8記載の剤。

## 【請求項 11】

一般式 (I)

## 【化 2】

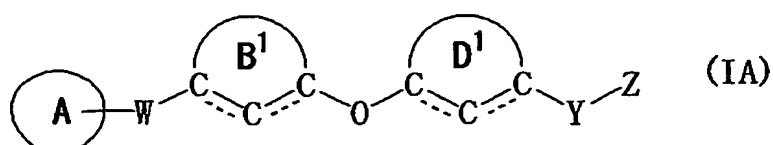


(式中、環A、環Bおよび環Dはそれぞれ独立して置換基を有していてもよい環状基を表し、Wは主鎖の原子数1-8のスペーサーを表し、Xは主鎖の原子数1-2のスペーサーを表し、Yは結合手または主鎖の原子数1-8のスペーサーを表し、Zは酸性基を表す。)  
 )で示される化合物またはその塩。

## 【請求項 12】

一般式 (IA)

## 【化 3】



(式中、環Aは、置換基を有していてもよい環状基を表し、環B<sup>1</sup> および環D<sup>1</sup> は、それぞれ独立して置換基を有していてもよい炭素環を表し、Wは主鎖の原子数1-8のスペー

サーを表し、Yは結合手または主鎖の原子数1-8のスペーサーを表し、Zは酸性基を表し、

【化4】

は単結合または二重結合を表す。但し、環B<sup>1</sup>および環D<sup>1</sup>は、アレーン構造をとらない。)で示される請求項11記載の化合物またはその塩。

【請求項13】

環A、環Bおよび環Dがそれぞれ独立して置換基を有していてもよい単環式環状基であり、Wが-R<sup>1</sup>-O- (式中、R<sup>1</sup>はC1-6のアルキレン基、C2-6アルケニレン基またはC2-6アルキニレン基を表す。)で示される基であり、Xが-O-基であり、Yが結合手またはメチレン基であり、Zがエステル化されていてもよいカルボキシル基である請求項11記載の化合物またはその塩。

【請求項14】

請求項11記載の化合物またはその塩を含有してなる医薬組成物。

【請求項15】

請求項11記載の化合物のプロドラッグ。

【請求項16】

抗肥満剤、糖尿病治療剤および脂質改善剤から選ばれる1種または2種以上の剤と組み合わせてなる請求項8記載の剤。

【請求項17】

脂質改善剤がACAT阻害剤、MTP阻害剤、HMG-CoA還元酵素阻害剤、胆汁酸吸収阻害剤およびコレステロール吸収阻害剤から選ばれる1種または2種以上の剤である請求項16記載の剤。

【請求項18】

請求項11記載の化合物またはその塩の有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする、該哺乳動物における脂質の搬出促進方法。

【請求項19】

脂質の搬出促進剤を製造するための請求項11記載の化合物またはその塩の使用。

## 【書類名】明細書

【発明の名称】フェニルエーテル誘導体、その製造方法及び用途

## 【技術分野】

【0001】

本発明は、高脂血症の治療に有用なフェニルエーテル誘導体、その製造法および用途に関する。

## 【背景技術】

【0002】

最近、脂肪細胞分化マーカー遺伝子の発現誘導にかかわる転写因子の研究において、核内受容体であるペルオキシソーム増殖薬活性化受容体 (Peroxisome Proliferator Activated Receptor; 以下、PPARと略記する) が注目されている。PPARは、さまざまな動物種からcDNAがクローニングされ、複数のアイソフォーム遺伝子が見い出され、哺乳類では $\alpha$ 、 $\delta$ 、 $\gamma$ の3種類が知られている(J. Steroid Biochem. Molec. Biol., 51, 157 (1994); Gene Expression., 4, 281 (1995); Biochem Biophys. Res. Commun., 224, 431 (1996); Mol. Endocrinology., 6, 1634 (1992) 参照)。さらに、 $\gamma$ 型は主に脂肪組織、免疫細胞、副腎、脾臓、小腸で、 $\alpha$ 型は主に脂肪組織、肝臓、網膜で発現し、 $\delta$ 型は主に組織特異性が見られず普遍的に発現していることが知られている (Endocrinology., 137, 354 (1996) 参照)。

【0003】

ところで、ピオグリタゾン、シグリタゾン、ロシグリタゾン、トログリタゾン等のチアゾリジン誘導体は、インスリン非依存型糖尿病 (NIDDM) に対する治療薬として知られており、糖尿病患者の高血糖を是正するために用いられる血糖低下剤である。また、高インスリン血症の是正または改善、耐糖能の改善、また血清脂質の低下に効果を示し、インスリン抵抗性改善薬としてきわめて有望であると考えられている化合物である。

【0004】

また、これらのチアゾリジン誘導体の細胞内標的蛋白質の一つがPPAR $\gamma$ であり、PPAR $\gamma$ の転写活性を増大させることが判明している (Endocrinology., 137, 4189 (1996); Cell., 83, 803 (1995); Cell., 83, 813 (1995); J. Biol. Chem., 270, 12953 (1995) 参照)。従って、PPAR $\gamma$ の転写活性を増大させるPPAR $\gamma$ 活性化剤 (アゴニスト) は、血糖低下剤および/または脂質低下剤として有望であると考えられる。また、PPAR $\gamma$ アゴニストはPPAR $\gamma$ 蛋白自身の発現を亢進することが知られている (Genes & Development., 10, 974 (1996)) ことから、PPAR $\gamma$ を活性化するのみならずPPAR $\gamma$ 蛋白自身の発現を増加させる薬剤も臨床的に有用と考えられる。

【0005】

核内受容体PPAR $\gamma$ は脂肪細胞分化に関わっており (J. Biol. Chem., 272, 5637 (1997) およびCell., 83, 803 (1995) 参照)、これを活性化できるチアゾリジン誘導体は脂肪細胞分化を促進することが知られている。最近、ヒトにおいて、チアゾリジン誘導体が体脂肪を増生させ、体重増加、肥満を惹起するとの報告がなされた (Lancet., 349, 952 (1997) 参照)。これらのことからPPAR $\gamma$ の作動剤 (アゴニスト)、また蛋白自身の発現を増加できるPPAR $\gamma$ 蛋白発現促進剤は、血糖低下作用、脂質低下作用を有していることから、例えば、糖・脂質代謝異常疾患 (例えば、糖尿病、高脂血症 (高コレステロール血症、低HDL (高密度リポ蛋白) 血症、高LDL (低密度リポ蛋白) 血症、高TG (トリグリセライド) 血症等)、動脈硬化症、心血管疾患、肥満症、メタボリックシンドローム等)、高血圧、循環器系疾患等の予防および/または治療剤として有用であることが期待される。

【0006】

また、フィブレート系化合物、例えばクロフィブレートは脂質低下剤として知られているが、フィブレート系化合物の細胞内標的蛋白質の一つがPPAR $\alpha$ であることも判明している (Nature., 347, 645 (1990); J. Steroid Biochem. Molec. Biol., 51, 157 (1994); Biochemistry., 32, 5598 (1993) 参照)。これらのことから、PPAR $\alpha$

作動剤は、脂質低下作用を有していると考えられ、高脂血症等の予防および／または治療剤として有用であることが期待される。

#### 【0007】

これ以外にも、PPAR $\alpha$ が関与する生物活性として、抗肥満作用を有していることが報告されたWO9736579号明細書。また、PPAR $\alpha$ の作動薬によって脂質（コレステロール、HDL、LDLおよびトリグリセライド等）の代謝促進作用が報告された（J. Lipid Res., 39, 17 (1998)）。すなわち、高密度リポ蛋白（HDL）コレステロール上昇作用、低密度リポ蛋白（LDL）コレステロールや超低密度リポ蛋白（VLDL）コレステロール、さらにはトリグリセドの低下作用を有していることが報告されている。フィブレート系化合物の一つ、ベザフィブレートによって血中脂肪酸組成や高血圧の改善、インスリン抵抗性の改善が認められたと報告されている（Diabetes., 46, 348 (1997)）。従ってPPAR $\alpha$ を活性化するアゴニストやPPAR $\alpha$ 蛋白自身の発現を亢進するPPAR $\alpha$ 蛋白発現促進剤は、脂質低下作用を有していることから、例えば、脂質代謝異常疾患（例えば、高脂血症（高コレステロール血症、低HDL血症、高LDL血症、高トリグリセライド血症等）、動脈硬化症、心血管疾患、肥満症、メタボリックシンドローム等）、高血圧、循環器系疾患等の予防および／または治療剤として有用であることが期待される。

#### 【0008】

一方、PPAR $\delta$ を有意に活性化したりガンドやPPAR $\delta$ が関与する生物活性の報告は少ない。

#### 【0009】

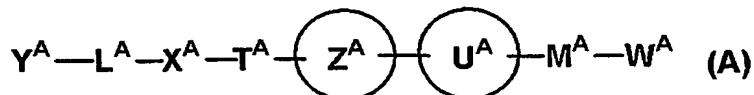
PPAR $\delta$ は、ときにPPAR $\beta$ 、あるいはヒトの場合にはNUC1とも称されている。これまでにPPAR $\delta$ の生物活性として、hNUC1B（ヒトNUC1と1アミノ酸異なるPPARサブタイプ）がヒトPPAR $\alpha$ や甲状腺ホルモンレセプターの転写活性を抑制できることが示されている（WO9601430号明細書）。また、最近では、PPAR $\delta$ 蛋白質に高い親和性を有し、PPAR $\delta$ を有意に活性化する化合物（アゴニスト）が見出され、さらにそれらの化合物がHDL（高密度リポ蛋白）コレステロール上昇作用を有していることが報告された（WO9728149号明細書）。従って、PPAR $\delta$ を活性化できるアゴニストは、例えば、HDLコレステロール上昇作用、脂質低下作用を有していることから、例えば、脂質代謝異常疾患（例えば、高脂血症（高コレステロール血症、低HDL血症、高LDL血症、高TG血症等）、動脈硬化症、心血管疾患、肥満症、メタボリックシンドローム等）、高血圧、循環器系疾患等の予防および／または治療剤として有用であることが期待される。

#### 【0010】

例えば、一般式（A）

#### 【0011】

【化1】



#### 【0012】

（式中、L<sup>A</sup>、M<sup>A</sup>、T<sup>A</sup>、X<sup>A</sup>は単結合などを；W<sup>A</sup>はカルボキシル基を；Y<sup>A</sup>は芳香族基、脂環式炭化水素基を；Z<sup>A</sup>、U<sup>A</sup>は芳香族基を表す。）で示されるカルボン酸誘導体がPPARアゴニスト作用を有し、インスリン抵抗性改善剤として有用であることが知られている（特許文献1参照）。

#### 【0013】

また、により、マクロファージの酸化LDL取り込み作用により、泡沫化が起こり、これが血管内皮に沈着して脂質代謝疾患を引き起こすことが判明しているため（Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 98(9), 5306, (2001)）、PPAR $\delta$ アゴニスト作用によるLDL低下作用により、泡沫細胞が減少

し、脂質代謝疾患（例えば、高脂血症（高コレステロール血症、低HDL血症、高LDL血症、高TG血症等）、動脈硬化症、心血管疾患、肥満症、メタボリックシンドローム等）、高血圧、循環器系疾患等の予防および／または治療剤として有用であることが期待される。

【0014】

【特許文献1】国際公開第02/98840号パンフレット

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0015】

高脂血症等の予防および／または治療剤などとして有用であり、経口吸収性に優れ、かつ安全なPPAR制御剤の開発が切望されている。

【課題を解決するための手段】

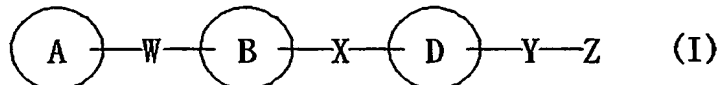
【0016】

本発明者らは、PPAR $\delta$ アゴニスト作用を有する化合物を見出すべく鋭意研究を行った結果、一般式(I)で示される本発明化合物が目的を達することを見出し、さらにこれらの化合物がHDL上昇作用、LDLクリアランス増加作用並びに脂質、特にコレステロールの搬出促進作用を有することを見出し、本発明を完成した。さらに、本発明者らは、PPAR $\delta$ アゴニスト作用により、末梢（例えば、筋組織、血管内皮など）における脂質（特にコレステロール）が肝に輸送され、代謝、排出されるという逆転送系促進作用を有することも見出し、PPAR $\delta$ アゴニストが逆転送促進剤として作用するという可能性も見出した。すなわち、本発明は、

(1) 一般式(I)

【0017】

【化2】



【0018】

(式中、環A、環Bおよび環Dはそれぞれ独立して置換基を有していてもよい環状基を表し、Wは主鎖の原子数1-8のスペーサーを表し、Xは主鎖の原子数1-2のスペーサーを表し、Yは結合手または主鎖の原子数1-8のスペーサーを表し、Zは酸性基を表す。)

で示される化合物またはその塩を含有してなる脂質の搬出促進剤、

(2) 脂質の逆転送促進剤である(1)記載の剤、

(3) 脂質がコレステロールである(2)記載の剤、

(4) (1)記載の化合物またはその塩を含有してなるマクロファージの泡沫化抑制剤、

(5) (1)記載の化合物またはその塩を含有してなるHDL上昇剤、

(6) (1)記載の化合物またはその塩を含有してなるLDL低下剤、

(7) (1)記載の化合物またはその塩を含有してなるPPAR介在性疾患の予防および／または治療剤、

(8) PPARがPPAR $\delta$ である(7)記載の剤、

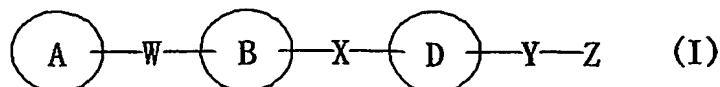
(9) PPAR $\delta$ 介在性疾患が高脂血症である(8)記載の剤、

(10) PPAR $\delta$ 介在性疾患が肥満症である(8)記載の剤、

(11) 一般式(I)

【0019】

【化3】



【0020】

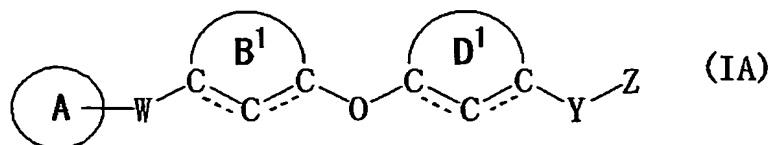
(式中、環A、環Bおよび環Dはそれぞれ独立して置換基を有していてもよい環状基を表

し、Wは主鎖の原子数1-8のスペーサーを表し、Xは主鎖の原子数1-2のスペーサーを表し、Yは結合手または主鎖の原子数1-8のスペーサーを表し、Zは酸性基を表す。  
)で示される化合物またはその塩、

(12) 一般式 (IA)

【0021】

【化4】



【0022】

(式中、環Aは、置換基を有していてもよい環状基を表し、環B<sup>1</sup> および環D<sup>1</sup> は、それぞれ独立して置換基を有していてもよい炭素環を表し、Wは主鎖の原子数1-8のスペーサーを表し、Yは結合手または主鎖の原子数1-8のスペーサーを表し、Zは酸性基を表し、

【0023】

【化5】

【0024】

は単結合または二重結合を表す。但し、環B<sup>1</sup> および環D<sup>1</sup> は、アレーン構造をとらない。)で示される(11)記載の化合物またはその塩、

(13) 環A、環Bおよび環Dがそれぞれ独立して置換基を有していてもよい単環式環状基であり、Wが-R<sup>1</sup>-O- (式中、R<sup>1</sup> はC1-6のアルキレン基、C2-6アルケニレン基またはC2-6アルキニレン基を表す。)で示される基であり、Xが-O-基であり、Yが結合手またはメチレン基であり、Zがエステル化されていてもよいカルボキシル基である(11)記載の化合物またはその塩、

(14) (11)記載の化合物またはその塩を含有してなる医薬組成物、

(15) (11)記載の化合物のプロドラッグ、

(16) 抗肥満剤、糖尿病治療剤および脂質改善剤から選ばれる1種または2種以上の剤と組み合わせてなる(8)記載の剤、

(17) 脂質改善剤がACAT阻害剤、MTP阻害剤、HMG-CoA還元酵素阻害剤、胆汁酸吸収阻害剤およびコレステロール吸収阻害剤から選ばれる1種または2種以上の剤である(16)記載の剤、

(18) (11)記載の化合物またはその塩の有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする、該哺乳動物における脂質の搬出促進方法、および

(19) 脂質の搬出促進剤を製造するための(11)記載の化合物またはその塩の使用、に関する。

【0025】

本明細書中、環A、環Bまたは環Dで示される「置換基を有していてもよい環状基」における「環状基」としては、例えば、炭素環、および複素環等が挙げられる。該炭素環としては、例えば、C3-20の単環、二環、三環または四環式芳香族性炭素環、その一部または全部が飽和されている炭素環、スピロ結合した二環、三環または四環式炭素環、および架橋した二環、三環または四環式炭素環等が挙げられる。該C3-20の単環、二環、三環または四環式芳香族性炭素環、その一部または全部が飽和されている炭素環としては、例えば、ベンゼン、アズレン、ナフタレン、フェナントレン、アントラセン、トリフェニレン、クリセン、ナフタセン、プレイアデン、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロオクタン、シクロノナン、シクロデカン、シクロウンデカン、シクロドデカン、シクロトリドデカン、シクロテトラデカン



、シクロペンタデカン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロヘプテン、シクロオクテン、シクロペンタジエン、シクロヘキサジエン、シクロヘプタジエン、シクロオクタジエン、ペンタレン、パーヒドロペンタレン、パーヒドロアズレン、インデン、パーヒドロインデン、インダン、ジヒドロナフタレン、テトラヒドロナフタレン、パーヒドロナフタレン、ヘプタレン、パーヒドロヘプタレン、ピフェニレン、a s-インダセン、s-インダセン、アセナフチレン、アセナフテン、フルオレン、フェナレン、フルオランセン、アセフェナンスリレン、アセアンスリレン、ピレン環等が挙げられる。該スピロ結合した二環、三環または四環式炭素環、および架橋した二環、三環または四環式炭素環としては、例えば、スピロ[4.4]ノナン、スピロ[4.5]デカン、スピロ[5.5]ウンデカン、ビスクロ[2.2.1]ヘプタン、ビスクロ[2.2.1]ヘプター-2-エン、ビスクロ[3.1.1]ヘプタン、ビスクロ[3.1.1]ヘプター-2-エン、ビスクロ[2.2.2]オクタン、ビスクロ[2.2.2]オクター-2-エン、アダマンタン、ノルアダマンタン環等が挙げられる。該複素環としては、例えば、酸素原子、窒素原子および/または硫黄原子から選択される1-5個のヘテロ原子を含む、一部または全部飽和されていてもよい3-20員の単環、二環、三環、または四環式芳香族性複素環等が挙げられる。該酸素原子、窒素原子および/または硫黄原子から選択される1-5個のヘテロ原子を含む、一部または全部飽和されていてもよい3-20員の単環、二環、三環、または四環式芳香族性複素環としては、例えば、ピロール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、アゼピン、ジアゼピン、フラン、ピラン、オキセピン、チオフエン、チオピラン、チエピン、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、フラザン、オキサジアゾール、オキサジン、オキサジアジン、オキサゼピン、オキサジアゼピン、チアジアゾール、チアジン、チアジアジン、チアゼピン、チアジアゼピン、インドール、イソインドール、インドリジン、ベンゾフラン、イソベンゾフラン、ベンゾチオフエン、イソベンゾチオフエン、ジチアナフタレン、インダゾール、キノリン、イソキノリン、キノリジン、プリン、フタラジン、プテリジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、ピロロピリジン、ベンゾオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾイミダゾール、クロメン、ベンゾオキセピン、ベンゾオキサゼピン、ベンゾオキサジアゼピン、ベンゾチエピン、ベンゾチアゼピン、ベンゾチアジアゼピン、ベンゾアゼピン、ベンゾジアゼピン、ベンゾフラザン、ベンゾチアジアゾール、ベンゾトリアゾール、カルバゾール、 $\beta$ -カルボリン、アクリジン、フェナジン、ジベンゾフラン、キサンテン、ジベンゾチオフエン、フェノチアジン、フェノキサジン、フェノキサチイン、チアンスレン、フェナントリジン、フェナントロリン、ペリミジン、ピリドナフチリジン、ピラゾロイソキノリン、ピラゾロナフチリジン、ピリミドインドール、インドリジノインドール、アジリジン、アゼチジン、ピロリン、ピロリジン、イミダゾリン、イミダゾリジン、トリアゾリン、トリアゾリジン、テトラゾリン、テトラゾリジン、ピラゾリン、ピラゾリジン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、ピペリジン、ジヒドロピラジン、テトラヒドロピラジン、ピペラジン、ジヒドロピリミジン、テトラヒドロピリミジン、パーヒドロピリミジン、ジヒドロピリダジン、テトラヒドロピリダジン、パーヒドロピリダジン、ジヒドロアゼピン、テトラヒドロアゼピン、パーヒドロアゼピン、ジヒドロジアゼピン、テトラヒドロジアゼピン、パーヒドロジアゼピン、オキシラン、オキセタン、ジヒドロフラン、テトラヒドロフラン、ジヒドロピラン、テトラヒドロピラン、ジヒドロオキセピン、テトラヒドロオキセピン、パーヒドロオキセピン、チイラン、チエタン、ジヒドロチオフエン、テトラヒドロチオフエン、ジヒドロチオピラン、テトラヒドロチオピラン、ジヒドロチエピン、テトラヒドロチエピン、パーヒドロチエピン、ジヒドロオキサゾール、テトラヒドロオキサゾール（オキサゾリジン）、ジヒドロイソオキサゾール、テトラヒドロイソオキサゾール（イソオキサゾリジン）、ジヒドロチアゾール、テトラヒドロチアゾール（チアゾリジン）、ジヒドロイソチアゾール、テトラヒドロイソチアゾール（イソチアゾリジン）、ジヒドロフラザン、テトラヒドロフラザン、ジヒドロオキサジアゾール、テトラヒドロオキサジアゾール（オキサジアゾリジン）、ジヒドロオキサジン、テトラヒドロオキサジン、ジヒドロオキサジアジン、テ

トラヒドロオキサジアジン、ジヒドロオキサゼピン、テトラヒドロオキサゼピン、パーヒドロオキサゼピン、ジヒドロオキサジアゼピン、テトラヒドロオキサジアゼピン、パーヒドロオキサジアゼピン、ジヒドロチアジアゾール、テトラヒドロチアジアゾール (チアジアゾリジン)、ジヒドロチアジン、テトラヒドロチアジン、ジヒドロチアジアジン、テトラヒドロチアジアジン、ジヒドロチアゼピン、テトラヒドロチアゼピン、パーヒドロチアゼピン、ジヒドロチアジアゼピン、テトラヒドロチアジアゼピン、パーヒドロチアジアゼピン、モルホリン、チオモルホリン、オキサチアン、インドリン、イソインドリン、ジヒドロベンゾフラン、パーヒドロベンゾフラン、ジヒドロイソベンゾフラン、パーヒドロイソベンゾフラン、ジヒドロベンゾチオフエン、パーヒドロベンゾチオフエン、ジヒドロイソベンゾチオフエン、パーヒドロイソベンゾチオフエン、ジヒドロインダゾール、パーヒドロインダゾール、ジヒドロキノリン、テトラヒドロキノリン、パーヒドロキノリン、ジヒドロイソキノリン、テトラヒドロイソキノリン、パーヒドロイソキノリン、ジヒドロフタラジン、テトラヒドロフタラジン、パーヒドロフタラジン、ジヒドロナフチリジン、テトラヒドロナフチリジン、パーヒドロナフチリジン、ジヒドロキノキサリン、テトラヒドロキノキサリン、パーヒドロキノキサリン、ジヒドロキナゾリン、テトラヒドロキナゾリン、パーヒドロキナゾリン、テトラヒドロピロロピリジン、ジヒドロシンノリン、テトラヒドロシンノリン、パーヒドロシンノリン、ベンゾオキサチアン、ジヒドロベンゾオキサジン、ジヒドロベンゾチアジン、ピラジノモルホリン、ジヒドロベンゾオキサゾール、パーヒドロベンゾオキサゾール、ジヒドロベンゾチアゾール、パーヒドロベンゾチアゾール、ジヒドロベンゾイミダゾール、パーヒドロベンゾイミダゾール、ジヒドロベンゾアゼピン、テトラヒドロベンゾアゼピン、ジヒドロベンゾジアゼピン、テトラヒドロベンゾジアゼピン、ベンゾジオキセパン、ジヒドロベンゾオキサゼピン、テトラヒドロベンゾオキサゼピン、ジヒドロカルバゾール、テトラヒドロカルバゾール、パーヒドロカルバゾール、ジヒドロアクリジン、テトラヒドロアクリジン、パーヒドロアクリジン、ジヒドロジベンゾフラン、ジヒドロジベンゾチオフエン、テトラヒドロジベンゾフラン、テトラヒドロジベンゾチオフエン、パーヒドロジベンゾフラン、パーヒドロジベンゾチオフエン、テトラピリドナフチリジン、テトラヒドロ- $\beta$ -カルボリン、ジヒドロアゼピノインドール、ヘキサヒドロアゼピノインドール、テトラヒドロピラゾロイソキノリン、テトラヒドロピラゾロナフチリジン、ジヒドロアゼピノインダゾール、ヘキサヒドロアゼピノインダゾール、ジヒドロピラゾロピリドアゼピン、ヘキサヒドロピラゾロピリドアゼピン、テトラヒドロピリミドインドール、ジヒドロチアジノインドール、テトラヒドロチアジノインドール、ジヒドロオキサジノインドール、テトラヒドロオキサジノインドール、ヘキサヒドロインドリジノインドール、ジヒドロインドロベンゾジアゼピン、オクタヒドロインドロキノリジン、ヘキサヒドロイミダゾピリドインドール、ヘキサヒドロピロロチアゼピノインドール、ジオキサラン、ジオキサン、ジチオラン、ジチアン、ジオキサインダン、ベンゾジオキサン、クロマン、ベンゾジチオラン、ベンゾジチアン、アザスピロ [4.4] ノナン、オキサザスピロ [4.4] ノナン、オキサアザスピロ [2.5] オクタン、ジオキサスピロ [4.4] ノナン、アザスピロ [4.5] デカン、チアスピロ [4.5] デカン、ジチアスピロ [4.5] デカン、ジオキサスピロ [4.5] デカン、オキサザスピロ [4.5] デカン、アザスピロ [5.5] ウンデカン、オキサスピロ [5.5] ウンデカン、ジオキサスピロ [5.5] ウンデカン、2, 3, 4, 9-テトラヒドロスピロ [ $\beta$ -カルボリン-1, 1'-シクロペンタン]、アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン、オキサビシクロ [2.2.1] ヘプタン、アザビシクロ [3.1.1] ヘプタン、アザビシクロ [3.2.1] オクタン、オキサビシクロ [3.2.1] オクタン、アザビシクロ [2.2.2] オクタン、ジアザビシクロ [2.2.2] オクタン環等が挙げられる。

#### 【0026】

「置換基を有していてもよい環状基」における「置換基」とは、例えば、(1) 置換基を有していてもよいアルキル基、(2) 置換基を有していてもよいアルケニル基、(3) 置換基を有していてもよいアルキニル基、(4) 置換基を有していてもよい炭素環基、(5) 置換基を有していてもよい複素環基、(6) 置換基を有していてもよい水酸基、(7

) 置換基を有していてもよいチオール基、(8) 置換基を有していてもよいアミノ基、(9) 置換基を有していてもよいカルバモイル基、(10) 置換基を有していてもよいスルファモイル基、(11) カルボキシ基、(12) アルコキシカルボニル基(例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル等のC1-6アルコキシカルボニル基等)、(13) スルホ基( $-SO_3H$ )、(14) スルフィノ基、(15) ホスホノ基、(16) ニトロ基、(17) シアノ基、(18) アミジノ基、(19) イミノ基、(20)  $-B(OH)_2$  基、(21) ハロゲン原子(例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等)、(22) アルキルスルフィニル基(例えば、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル等のC1-4アルキルスルフィニル基等)、(23) 芳香環スルフィニル基(例えば、フェニルスルフィニル等のC6-10芳香環スルフィニル基等)、(24) アルキルスルホニル基(例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル等のC1-4アルキルスルホニル基等)、(25) 芳香環スルホニル基(例えば、フェニルスルホニル等のC6-10芳香環スルホニル基等)、(26) アシル基(例えば、ホルミル、アセチル、プロパノイル、ピバロイル等のC1-6アルカノイル基、例えば、ベンゾイル等のC6-10芳香環カルボニル基等)、(27) オキシ基、(28) チオキシ基、(29) (C1-6アルコキシイミノ) メチル基(例えば、(メトキシイミノ) メチル基等)等が挙げられ、これらの任意の置換基は置換可能な位置に1ないし5個置換していてもよい。置換基としての「置換基を有していてもよい炭素環基」における炭素環基は、前記環Aで示される「置換基を有していてもよい環状基」における環状基中の炭素環と同じ意味を表す。置換基としての「置換基を有していてもよい複素環基」における複素環基は、前記前記環Aで示される「置換基を有していてもよい環状基」における環状基中の複素環と同じ意味を表す。また、「置換基を有していてもよい炭素環基」および「置換基を有していてもよい複素環基」における置換基としては、例えば、C1-8アルキル基(例えば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル基等)、C2-8アルケニル基(例えば、エテニル、プロペニル、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニル、ヘプテニル、オクテニル基等)、C2-8アルキニル基(例えば、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニル、ヘプチニル、オクチニル基等)、水酸基、アミノ基、カルボキシ基、ニトロ基、モノ-またはジ-C1-6アルキルアミノ基(例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ等)、C1-6アルコキシ基(例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ヘキシルオキシ等)、C1-6アルコキシカルボニル基(例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル等)、C1-6アルキルカルボニルオキシ基(例えば、アセトキシ、エチルカルボニルオキシ等)、C1-4アルキルチオ基(例えば、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、ブチルチオ等)、ハロゲン原子(例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等)、トリハロメチル基(例えばトリフルオロメチル等)等が挙げられ、これらの任意の置換基は置換可能な位置に1ないし4個置換していてもよい。置換基としての「置換基を有していてもよいアルキル基」におけるアルキル基としては、例えば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル、ウンデシル、ドデシル、トリデシル、テトラデシル、ペンタデシル、ヘキサデシル、ヘプタデシル、オクタデシル、ノナデシル、イコシル基等の直鎖状または分岐状のC1-20アルキル基等が挙げられる。ここでアルキル基の置換基としては例えば、水酸基、アミノ基、カルボキシ基、ニトロ基、モノ-またはジ-C1-6アルキルアミノ基(例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ等)、N-芳香環アミノ基(例えば、N-フェニルアミノ基等)、N-芳香環-N-(C1-6アルキル)アミノ基(例えば、N-フェニル-N-メチルアミノ基、N-フェニル-N-エチルアミノ基、N-フェニル-N-プロピルアミノ基、N-フェニル-N-ブチルアミノ基、N-フェニル-N-ペンチルアミノ基、N-フェニル-N-ヘキシルアミノ基等)、アシルアミノ基、N-アシル-N-(C1-6アルキル)アミノ基(基中のC1-6アルキルとしては例えば、メチル

、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル等)、C1-6アルコキシ基(例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ヘキシルオキシ等)、C3-7シクロアルキル-C1-6アルコキシ基(例えば、シクロヘキシルメチルオキシ基、シクロペンチルエチルオキシ基等)、C3-7シクロアルキルオキシ基(例えば、シクロヘキシルオキシ基等)、C7-15アラルキルオキシ基(例えば、ベンジルオキシ、フェネチルオキシ、フェニルプロピルオキシ、ナフチルメチルオキシ、ナフチルエチルオキシ等)、フェノキシ基、C1-6アルコキシカルボニル基(例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル等)、C1-6アルキルカルボニルオキシ基(例えば、アセトキシ、エチルカルボニルオキシ等)、C1-4アルキルチオ基(例えば、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、ブチルチオ等)、ハロゲン原子(例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等)、C1-4アルキルスルホニル基(例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、ブチルスルホニル等)、C6-10芳香環スルホニル基(例えば、フェニルスルホニル等)、アシル基、置換基を有していてもよい炭素環基(前記置換基としての「置換基を有していてもよい炭素環基」と同じ意味を表す。)、および置換基を有していてもよい複素環基(前記置換基としての「置換基を有していてもよい複素環基」と同じ意味を表す。)等が挙げられ、これらの任意の置換基は置換可能な位置に1ないし4個置換していてもよい。ここでアルキル基の置換基としてのアシル基、またはアシルアミノ基およびN-アシル-N-(C1-6アルキル)アミノ基中のアシル基は、後述する置換基としての「置換基を有していてもよい水酸基」、「置換基を有していてもよいチオール基」および「置換基を有していてもよいアミノ基」における置換基としてのアシル基と同じ意味を表す。置換基としての「置換基を有していてもよいアルケニル基」におけるアルケニル基としては、例えば、エテニル、プロペニル、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニル、ヘプテニル、オクテニル、ノネニル、デセニル、ウンデセニル、ドデセニル、トリデセニル、テトラデセニル、ペンタデセニル、ヘキサデセニル、ヘプタデセニル、オクタデセニル、ノナデセニル、イコセニル基等の直鎖状または分岐状のC2-20アルケニル基等が挙げられる。ここでアルケニル基の置換基は、前記置換基としての「置換基を有していてもよいアルキル基」中の置換基と同じ意味を表す。置換基としての「置換基を有していてもよいアルキニル基」におけるアルキニル基としては、例えば、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニル、ヘプチニル、オクチニル、ノニニル、デシニル、ウンデシニル、ドデシニル、トリデシニル、テトラデシニル、ペンタデシニル、ヘキサデシニル、ヘプタデシニル、オクタデシニル、ノナデシニル、イコシニル基等の直鎖状または分岐状のC2-20アルキニル基等が挙げられる。ここでアルキニル基の置換基は、前記置換基としての「置換基を有していてもよいアルキル基」中の置換基と同じ意味を表す。置換基としての「置換基を有していてもよい水酸基」、「置換基を有していてもよいチオール基」および「置換基を有していてもよいアミノ基」における置換基としては、例えば、置換基を有していてもよいアルキル基(前記「置換基を有していてもよいアルキル基」と同じ意味を表す。)、置換基を有していてもよい炭素環基(前記「置換基を有していてもよい炭素環基」と同じ意味を表す。)、置換基を有していてもよい複素環基(前記「置換基を有していてもよい複素環基」と同じ意味を表す。)、アルキルスルホニル基(例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル等のC1-4アルキルスルホニル基等)、芳香環スルホニル基(例えば、フェニルスルホニル等のC6-10芳香環スルホニル基等)、アシル基等が挙げられる。ここでアシル基としては、(1)置換基を有していてもよいアルキルカルボニル基、(2)置換基を有していてもよいアルケニルカルボニル基、(3)置換基を有していてもよいアルキニルカルボニル基、(4)置換基を有していてもよい炭素環カルボニル基、(5)置換基を有していてもよい複素環カルボニル基が挙げられ、これらの任意の置換基は置換可能な位置に1ないし4個置換していてもよい。「置換基を有していてもよいアルキルカルボニル基」における置換基を有していてもよいアルキルは、前記「置換基を有していてもよいアルキル基」と同じ意味を表す。「置換基を有していてもよいアルケニルカルボニル基」における置換基を有していてもよいアルケニルは、前記「置換基を有していてもよいアルケニル基」と同じ意味

を表す。「置換基を有していてもよいアルキニルカルボニル基」における置換基を有していてもよいアルキニルは、前記「置換基を有していてもよいアルキニル基」と同じ意味を表す。「置換基を有していてもよい炭素環カルボニル基」における置換基を有していてもよい炭素環は、前記「置換基を有していてもよい炭素環基」と同じ意味を表す。「置換基を有していてもよい複素環カルボニル基」における置換基を有していてもよい複素環は、前記「置換基を有していてもよい複素環基」と同じ意味を表す。置換基としての「置換基を有していてもよいカルバモイル基」としては、例えば、無置換のカルバモイル基、N-モノ-C1-4アルキルカルバモイル（例えば、N-メチルカルバモイル、N-エチルカルバモイル、N-プロピルカルバモイル、N-イソプロピルカルバモイル、N-ブチルカルバモイル等）、N、N-ジ-C1-4アルキルカルバモイル（例えば、N、N-ジメチルカルバモイル、N、N-ジエチルカルバモイル、N、N-ジプロピルカルバモイル、N、N-ジブチルカルバモイル等）、1-ピペリジルカルボニル基等が挙げられる。置換基としての「置換基を有していてもよいスルファモイル基」としては、例えば、無置換のスルファモイル基、N-モノ-C1-4アルキルスルファモイル（例えば、N-メチルスルファモイル、N-エチルスルファモイル、N-プロピルスルファモイル、N-イソプロピルスルファモイル、N-ブチルスルファモイル等）、N、N-ジ-C1-4アルキルスルファモイル（例えば、N、N-ジメチルスルファモイル、N、N-ジエチルスルファモイル、N、N-ジプロピルスルファモイル、N、N-ジブチルスルファモイル等）等が挙げられる。

#### 【0027】

Wで示される「主鎖の原子数1-8のスペーサー」とは、原子が1-8個連なって形成される間隔を意味する。ここで、「主鎖の原子数1-8のスペーサー」としては、例えば、置換基を有していてもよいC1-8アルキレン基（例えば、メチレン、エチレン、プロピレン、ブチレン、ペンチレン、ヘキシレン、ヘプチレン、オクチレン等）、置換基を有していてもよいC2-8アルケニレン基（例えば、エテニレン、プロペニレン、ブテニレン、プタジエニレン、ペンテニレン、ペンタジエニレン、ヘキセニレン、ヘキサジエニレン、ヘプテニレン、ヘプタジエニレン、オクテニレン、オクタジエニレン等）、置換基を有していてもよいC2-8アルキニレン基（例えば、エチニレン、プロピニレン、ブチニレン、プタジイニレン、ペンチニレン、ペンタジイニレン、ヘキシニレン、ヘキサジイニレン、ヘプチニレン、ヘプタジイニレン、オクチニレン、オクタジイニレン等）等が挙げられる。ここでC1-8アルキレン基、C2-8アルケニレン基およびC2-8アルキニレン基の炭素原子は、酸素原子（-O-）、酸化されていてもよい硫黄原子（例えば、-S-、-SO-、-SO<sub>2</sub>-等）、カルボニル基（-CO-）または置換基を有していてもよい窒素原子（-NH-）〔置換基としては、(i) 置換基を有していてもよいアルキル基（前記したものと同じ意味を表す）、(ii) 置換基を有していてもよい炭素環基（前記したものと同じ意味を表す）、(iii) 置換基を有していてもよい複素環基（前記したものと同じ意味を表す）、(iv) アシル基（前記したものと同じ意味を表す）等が挙げられる。〕から選択される1-3個の基に置き換わっていてもよい。ここで「置換基を有していてもよいC1-8アルキレン基」、「置換基を有していてもよいC2-8アルケニレン基」および「置換基を有していてもよいC2-8アルキニレン基」としての「置換基」としては、例えば、置換基を有していてもよいアルキル基（前記したものと同じ意味を表す）、ハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）、置換基を有していてもよい水酸基（前記したものと同じ意味を表す）、置換基を有していてもよいアミノ基（前記したものと同じ意味を表す）、オキシ基、置換基を有していてもよいイミノ基（例えば、C1-6アルキルイミノ基、ヒドロキシイミノ基、C1-6アルコキシイミノ基、シアノイミノ基等）等が挙げられ、これらの任意の置換基は置換可能な位置に1-3個置換していてもよい。

#### 【0028】

Xによって示される「主鎖の原子数1-2のスペーサー」とは、原子が1-2個連なっ

ている間隔を意味する。ここで、「主鎖の原子数」は、主鎖の原子が最小となるように数えるものとする。Xによって示される「主鎖の原子数 1-2 のスペーサー」としては、例えば、 $-O-$ 、 $-CO-$ 、 $-CHOH-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NR^2-$ 、 $-CONR^2-$ 、 $-NR^2CO-$ 、 $-SO_2NR^2-$ 、 $-NR^2SO_2-$  [基中、 $R^2$  は、水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい環状基（前記したものと同一意味を表す）を表す。]、置換基を有していてもよい C1-2 アルキレン、置換基を有していてもよいエチレン、またはアセチレン等が挙げられる。ここで「置換基を有していてもよい炭化水素基」における炭化水素基としては、例えば、アルキル基（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル、ウンデシル、ドデシル、トリデシル、テトラデシル、ペンタデシル等の C1-15 アルキル基等）、シクロアルキル基（例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等の C3-8 シクロアルキル基等）、アルケニル基（例えば、ビニル、アリル、2-メチルアリル、2-ブテニル、3-ブテニル、3-オクテニル等の C2-10 アルケニル基等）、アルキニル基（例えば、エチニル、2-プロピニル、3-ヘキシニル等の C2-10 アルキニル基等）、シクロアルケニル基（例えば、シクロプロベニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル等の C3-10 シクロアルケニル基等）、アリール基（例えば、フェニル、ナフチル等の C6-10 アリール基等）、アラルキル基（例えば、ベンジル、フェネチル等の C6-10 アリール-C1-4 アルキル基等）等が挙げられる。「置換基を有していてもよい炭化水素基」における置換基とは、前記「置換基を有していてもよいアルキル基」における「置換基」と同じ意味を表す。これらの置換基は任意の置換可能な位置に 1-3 個置換していてもよい。「置換基を有していてもよい C1-2 アルキレン」における C1-2 アルキレンとは、メチレン、またはエチレンを表す。「置換基を有していてもよい C1-2 アルキレン」における置換基とは、前記「置換基を有していてもよいアルキル基」における「置換基」と同じ意味を表す。これらの置換基は任意の置換可能な位置に 1-3 個置換していてもよい。「置換基を有していてもよいエチレン」における置換基とは、前記「置換基を有していてもよいアルキル基」における「置換基」と同じ意味を表す。これらの置換基は任意の置換可能な位置に 1-2 個置換していてもよい。

#### 【0029】

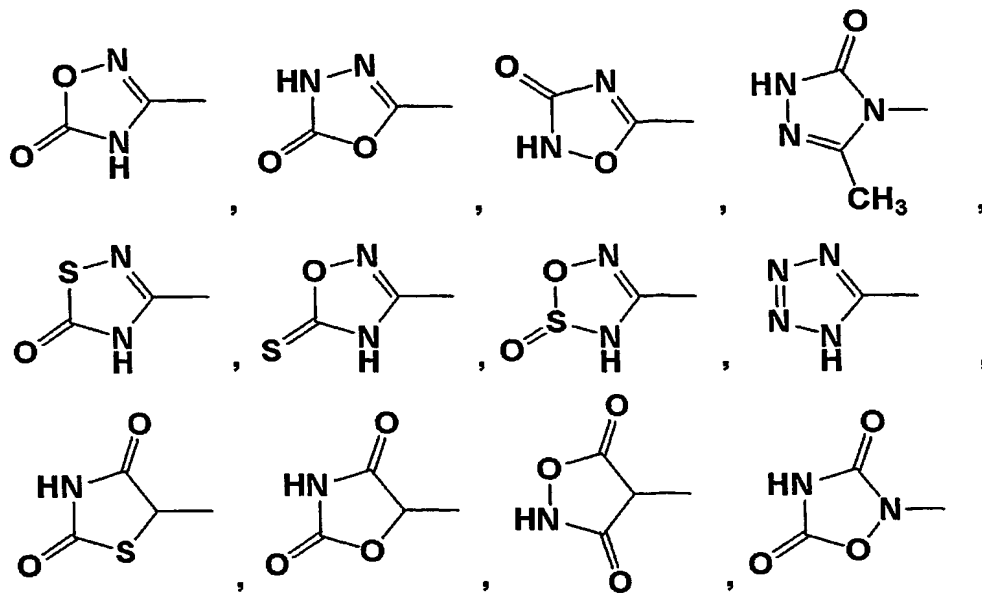
Yで示される「主鎖の原子数 1-8 のスペーサー」とは、前記Wで示される「主鎖の原子数 1-8 のスペーサー」と同じ意味を表す。

#### 【0030】

Zで示される「酸性基」とは、例えば、エステル化されていてもよいカルボキシル基、スルホ基（ $-SO_3H$ ）、 $-SO_2NHR^2$  基（ $R^2$  は前記したものと同一意味を表す。） $-NH-SO_2R^2$  基（ $R^2$  は前記したものと同一意味を表す。） $-PO(OH)_2$ 、フェノール（ $-C_6H_4OH$ ）または脱プロトン化しうる水素原子を有する含窒素環残基等の各種プレンステッド酸を表す。「プレンステッド酸」とは、他の物質に水素イオンを与える物質のことを示す。「脱プロトン化しうる水素原子を有する含窒素環残基」としては、例えば、

#### 【0031】

## 【化6】



## 【0032】

等が挙げられる。エステル化されていてもよいカルボキシ基としては、例えば、遊離のカルボキシ基、アルコキシカルボニル基（例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、sec-ブトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル、ペンチルオキシカルボニル、イソペンチルオキシカルボニル、ネオペンチルオキシカルボニル等のC1-6アルコキシカルボニル基等）、アリールオキシカルボニル基（例えば、フェノキシカルボニル、2-ナフチルオキシカルボニル等のC6-10アリールオキシカルボニル基）、アラキルオキシカルボニル基（例えば、ベンジルオキシカルボニル、フェネチルオキシカルボニル等のC6-10アリール-C1-4アルコキシカルボニル基等）等が挙げられる。

## 【0033】

Aで示される「置換基を有していてもよい環状基」として好ましくは、置換基を有していてもよいC5-10の単環または二環式炭素環であり、さらに好ましくは置換基を有していてもよいベンゼン環である。

## 【0034】

Bで示される「置換基を有していてもよい環状基」として好ましくは、置換基を有していてもよいC5-10の単環または二環式炭素環であり、さらに好ましくは置換基を有していてもよいベンゼン環である。

## 【0035】

Dで示される炭素環基として好ましくは、置換基を有していてもよいC5-10の単環または二環式炭素環アリールであり、さらに好ましくは置換基を有していてもよいベンゼン環である。Dで示される複素環基として好ましくは、置換基を有していてもよい、酸素原子、窒素原子、または硫黄原子から選択される1-3個のヘテロ原子を含む、5-10員の単環または二環式複素環であり、さらに好ましくは置換基を有していてもよいインドール環である。

## 【0036】

Wで示される「主鎖の原子数1-8のスペーサー」として好ましくは、置換基を有していてもよいC3-5アルキレン、C3-5アルケニレンまたはC3-5アルキニレンのうち1つの炭素原子が、酸素原子、酸化されていてもよい硫黄原子または置換基を有していてもよい窒素原子に置き換わっているものであり、さらに好ましくは置換基を有していてもよいプチレン基またはプテニレン基のうち1つの炭素原子が、酸素原子に置き換わっているものである。

## 【0037】

Xで示される「主鎖の原子数1-2のスペーサー」として好ましくは、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-CO-$ または $-CONR^2-$ であり、さらに好ましくは、 $-O-$ または $-CONR^2-$ である。

## 【0038】

Yで示される結合手または「主鎖の原子数1-8のスペーサー」として好ましくは、結合手または $-CH_2-$ である。

## 【0039】

Zで示される酸性基として好ましくは、エステル化されていてもよいカルボキシル基であり、さらに好ましくは、カルボキシル基、メトキシカルボキシル基またはエトキシカルボキシル基である。

## 【0040】

本発明においては、特に指示しない限り異性体はこれをすべて包含する。例えば、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アルコキシ基、アルキルチオ基、アルキレン基、アルケニレン基、アルキニレン基には直鎖のものおよび分枝鎖のものが含まれる。さらに、二重結合、環、縮合環における異性体（E、Z、シス、トランス体）、不斉炭素の存在等による異性体（R、S体、 $\alpha$ 、 $\beta$ 配置、エナンチオマー、ジアステレオマー）、旋光性を有する光学活性体（D、L、d、l体）、クロマトグラフ分離による極性体（高極性体、低極性体）、平衡化合物、回転異性体、これらの任意の割合の混合物、ラセミ混合物は、すべて本発明に含まれる。

## 【0041】

本明細書中、特に断わらない限り、当業者にとって明らかなように記号

## 【0042】

## 【化7】

## 【0043】

は紙面の向こう側（すなわち $\alpha$ -配置）に結合していることを表し、

## 【0044】

## 【化8】

## 【0045】

は紙面の手前側（すなわち $\beta$ -配置）に結合していることを表し、

## 【0046】

## 【化9】

## 【0047】

は $\alpha$ -配置、 $\beta$ -配置またはそれらの混合物であることを表し、

## 【0048】

## 【化10】

## 【0049】

は、 $\alpha$ -配置と $\beta$ -配置の混合物であることを表す。

## 【0050】

一般式（I）で示される化合物の塩には薬理学的に許容されるものすべてが含まれる。薬理学的に許容される塩は毒性のない、水溶性のものが好ましい。適当な塩として、例えば、アルカリ金属（カリウム、ナトリウム、リチウム等）の塩、アルカリ土類金属（カル



シウム、マグネシウム等)の塩、アンモニウム塩(テトラメチルアンモニウム塩、テトラブチルアンモニウム塩等)、有機アミン(トリエチルアミン、メチルアミン、ジメチルアミン、シクロペンチルアミン、ベンジルアミン、フェネチルアミン、ピペリジン、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリス(ヒドロキシメチル)メチルアミン、リジン、アルギニン、N-メチル-D-グルカミン等)の塩、酸付加物塩(無機酸塩(塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩等)、有機酸塩(酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、乳酸塩、酒石酸塩、シュウ酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、安息香酸塩、クエン酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩、イセチオン酸塩、グルクロン酸塩、グルコン酸塩等)等)が挙げられる。本発明化合物の塩には、溶媒和物、または上記本発明化合物のアルカリ(土類)金属塩、アンモニウム塩、有機アミン塩、酸付加物塩の溶媒和物も含まれる。溶媒和物是非毒性かつ水溶性であることが好ましい。適当な溶媒和物としては、例えば、水、アルコール系溶媒(エタノール等)等の溶媒和物が挙げられる。本発明化合物は、公知の方法で薬理学的に許容される塩に変換される。

## 【0051】

本発明のPPARアゴニスト・アンタゴニストには、すべての作用様式、すなわちPPAR $\alpha$ 、 $\gamma$ 、 $\delta$ 、 $\alpha + \gamma$ 、 $\alpha + \delta$ 、 $\gamma + \delta$ および $\alpha + \gamma + \delta$ アゴニスト・アンタゴニストが含まれる。また、本発明の好ましい作用様式は、PPAR $\delta$ アゴニストである。

## 【0052】

[本発明化合物の製造方法]

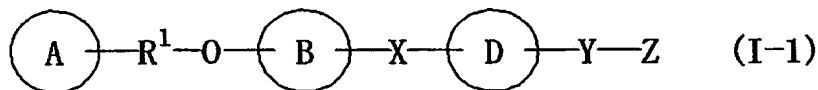
一般式(I)で示される本発明化合物は公知の方法、例えば、以下に示す方法、これらに準ずる方法または実施例に記載した方法等によって製造することができる。

## 【0053】

一般式(I)で示される本発明化合物のうちWが $-R^1-O-$ で示される化合物、すなわち一般式(I-1)

## 【0054】

【化11】



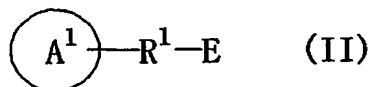
## 【0055】

(式中、すべてのの記号は前記と同じ意味を表す。)で示される化合物は、以下の(A)または(B)で示される方法によって製造することができる。

(A) 一般式(I-1)で示される化合物は一般式(II)

## 【0056】

【化12】

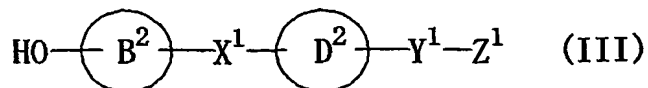


## 【0057】

(式中、環 $A^1$ は環Aと同じ意味を表すが、環 $A^1$ によって表される基に含まれるカルボキシル基、水酸基、アミノ基またはメルカプト基は保護が必要な場合には保護されているものとし、Eはハロゲン原子または脱離基を表し、その他の記号は前記と同じ意味を表す。)で示される化合物と、一般式(III)

## 【0058】

【化13】

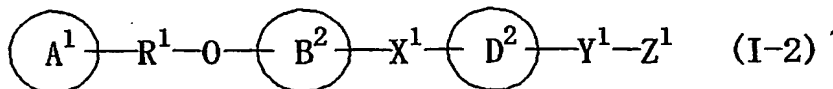


## 【0059】

(式中、環 $B^2$ 、 $X^1$ 、環 $D^2$ 、 $Y^1$ および $Z^1$ は環B、X、環D、YおよびZと同じ意味を表すが、環 $B^2$ 、 $X^1$ 、環 $D^2$ 、 $Y^1$ および $Z^1$ によって表される基に含まれるカルボキシル基、水酸基、アミノ基またはメルカプト基は保護が必要な場合には保護されているものとする。)で示される化合物をエーテル化反応に付し、一般式(I-2)

【0060】

【化14】



【0061】

(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表す。)で示される化合物を得、さらに必要に応じて保護基の脱保護反応に付すことにより製造することができる。

【0062】

このエーテル化反応は公知であり、例えば、有機溶媒(例えば、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、クロロホルム、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、メチル tert-ブチル エーテル等)中、塩基(例えば、水素化ナトリウム、水素化カリウム等のアルカリ金属又はアルカリ土類金属の水素化物、例えば、ブチルリチウム、sec-ブチルリチウム、tert-ブチルリチウム等のアルキルリチウム類、例えば、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド等のアルカリ金属のアルコキサイド、例えば、金属ナトリウム、金属カリウム等のアルカリ金属等の無機塩基、例えば、トリエチルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等のアルキルアミン類、例えば、N、N-ジメチルアニリン、ピリジン、ルチジン、コリジン、4-(ジメチルアミノ)ピリジン等の芳香族アミン類、DBU(1,8-ジアザビシクロ[5,4,0]ウンデセン-7)等の有機塩基等、アルカリ金属の水酸化物(例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム等)、アルカリ土類金属の水酸化物(例えば、水酸化バリウム、水酸化カルシウム等)もしくは炭酸塩(例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等)、その水溶液またはこれらの混合物等)の存在下、0-100℃で反応させることにより行なわれる。

【0063】

本明細書中、Eで示されるハロゲン原子とは、例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素が挙げられる。

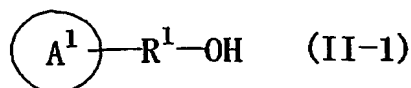
【0064】

本明細書中、Eで示される脱離基とは、例えば、メタンスルホニルオキシ基、トルエンスルホニルオキシ基、クロロメタンスルホニルオキシ基、トリクロロメタンスルホニルオキシ基、ジフェニルホスホノキシ基、ジエチルホスホノキシ基、トリフルオロメチルオキシ基、ベンゼンスルホニルオキシ基、ナフタレンスルホニルオキシ基、p-プロモベンゼンスルホニルオキシ基、p-ニトロベンゼンスルホニルオキシ基、m-ニトロベンゼンスルホニルオキシ基、o-ニトロベンゼンスルホニルオキシ基等が挙げられる。

(B) 一般式(I-1)で示される化合物は一般式(II-1)

【0065】

【化15】



【0066】

(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表す。)で示される化合物と、一般式(III)

【0067】

【化 16】



【0068】

(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表す。)で示される化合物を光延反応に付し、前記一般式(I-2)で示される化合物を得、さらに必要に応じて保護基の脱保護反応に付すことにより製造することもできる。

【0069】

この光延反応は公知であり、例えば、有機溶媒(例えば、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、ベンゼン、トルエン等)中、アゾ化合物(アゾジカルボン酸ジエチル(DEAD)、アゾジカルボン酸ジイソプロピル、1, 1'-アゾジカルボニル)ジピペリジン、1, 1'-アゾビス(N, N-ジメチルホルムアミド)等)およびホスフィン化合物(例えば、トリフェニルホスフィン、トリブチルホスフィン、トリメチルホスフィン、ポリマーサポートトリフェニルホスフィン等)の存在下、相当するアルコール化合物と0-60℃で反応させることにより行なわれる。

【0070】

保護基の脱保護反応は公知であり、カルボキシ基、水酸基、アミノ基またはメルカプト基の保護基の脱保護反応は、よく知られており、例えば、(1)アルカリ加水分解、(2)酸性条件下における脱保護反応、(3)加水素分解による脱保護反応、(4)シリル基の脱保護反応、(5)金属を用いた脱保護反応、(6)金属錯体を用いた脱保護反応等が挙げられる。

【0071】

これらの方法を具体的に説明すると、

(1)アルカリ加水分解による脱保護反応は、例えば、有機溶媒(例えば、メタノール、テトラヒドロフラン、ジオキサン等)中、アルカリ金属の水酸化物(例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム等)、アルカリ土類金属の水酸化物(例えば、水酸化バリウム、水酸化カルシウム等)または炭酸塩(例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等)あるいはその水溶液もしくはこれらの混合物を用いて、0-40℃の温度で行なわれる。

(2)酸条件下での脱保護反応は、例えば、有機溶媒(例えば、ジクロロメタン、クロロホルム、ジオキサン、酢酸エチル、アニソール等)中、有機酸(例えば、酢酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸、p-トシル酸等)、または無機酸(例えば、塩酸、硫酸等)もしくはこれらの混合物(例えば、臭化水素/酢酸等)中、0-100℃の温度で行なわれる。

(3)加水素分解による脱保護反応は、例えば、溶媒(例えば、エーテル系(テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチルエーテル等)、アルコール系(メタノール、エタノール等)、ベンゼン系(ベンゼン、トルエン等)、ケトン系(アセトン、メチルエチルケトン等)、ニトリル系(アセトニトリル等)、アミド系(ジメチルホルムアミド等)、水、酢酸エチル、酢酸またはそれらの2以上の混合溶媒等)中、触媒(例えば、パラジウム-炭素、パラジウム黒、水酸化パラジウム、酸化白金、ラネーニッケル等)の存在下、常圧または加圧下の水素雰囲気下またはギ酸アンモニウム存在下、0-200℃の温度で行なわれる。

(4)シリル基の脱保護反応は、例えば、水と混和しうる有機溶媒(例えば、テトラヒドロフラン、アセトニトリル等)中、テトラブチルアンモニウムフルオリドを用いて、0-40℃の温度で行なわれる。

(5)金属を用いた脱保護反応は、例えば、酸性溶媒(酢酸、pH4.2-7.2の緩衝液またはそれらの溶液とテトラヒドロフラン等の有機溶媒との混合液)中、粉末亜鉛の存在下、必要であれば超音波をかけながら、0-40℃の温度で行なわれる。

(6)金属錯体を用いる脱保護反応は、例えば、有機溶媒(例えば、ジクロロメタン、ジ

メチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、アセトニトリル、ジオキサン、エタノール等)、水またはそれらの混合溶媒中、トラップ試薬(例えば、水素化トリブチルスズ、トリエチルシラン、ジメドン、モルホリン、ジエチルアミン、ピロリジン等)、有機酸(例えば、酢酸、ギ酸、2-エチルヘキサン酸等)および/または有機酸塩(例えば、2-エチルヘキサン酸ナトリウム、2-エチルヘキサン酸カリウム等)の存在下、ホスフィン系試薬(例えば、トリフェニルホスフィン等)の存在下または非存在下、金属錯体(例えば、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(0)、二塩化ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)、酢酸パラジウム(II)、塩化トリス(トリフェニルホスフィン)ロジウム(I)等)を用いて、0-40℃の温度で行なわれる。

#### 【0072】

また、上記以外にも、例えば、T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley, New York, 1999に記載された方法によって、脱保護反応を行なうことができる。当業者には容易に理解できることではあるが、これらの脱保護反応を使い分けることにより、目的とする本発明化合物を容易に製造することができる。

#### 【0073】

カルボキシル基の保護基としては、例えばメチル基、エチル基、アリル基、*t*-ブチル基、トリクロロエチル基、ベンジル(Bn)基、フェナシル基、*p*-メトキシベンジル基、トリチル基、2-クロロトリチル基またはそれらの構造が結合した固相担体等が挙げられる。水酸基の保護基としては、例えば、メチル基、トリチル基、メトキシメチル(MOM)基、1-エトキシエチル(EE)基、メトキシエトキシメチル(MEM)基、2-テトラヒドロピラニル(THP)基、トリメチルシリル(TMS)基、トリエチルシリル(TES)基、*t*-ブチルジメチルシリル(TBDMS)基、*t*-ブチルジフェニルシリル(TBDPS)基、アセチル(Ac)基、ピバロイル基、ベンゾイル基、ベンジル(Bn)基、*p*-メトキシベンジル基、アリルオキシカルボニル(Alloc)基、2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル(Troc)基等が挙げられる。アミノ基の保護基としては、例えば、ベンジルオキシカルボニル基、*t*-ブトキシカルボニル基、アリルオキシカルボニル(Alloc)基、1-メチル-1-(4-ビフェニル)エトキシカルボニル(Bpoc)基、トリフルオロアセチル基、9-フルオレニルメトキシカルボニル基、ベンジル(Bn)基、*p*-メトキシベンジル基、ベンジルオキシメチル(BOM)基、2-(トリメチルシリル)エトキシメチル(SEM)基等が挙げられる。チオール基の保護基としては、例えば、ベンジル基、メトキシベンジル基、メトキシメチル(MOM)基、2-テトラヒドロピラニル(THP)基、ジフェニルメチル基、アセチル(Ac)基が挙げられる。カルボキシル基、水酸基、アミノ基またはチオール基の保護基としては、上記した以外にも容易にかつ選択的に脱離できる基であれば特に限定されない。

#### 【0074】

出発原料または試薬として用いる一般式、(II)、(II-1)、および(III)で示される化合物は、それ自体公知であるか、あるいは公知の方法、例えば、「*Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations*, 2<sup>nd</sup> Edition (Richard C. Larock, John Wiley & Sons Inc, 1999)」に記載された方法を用いることにより容易に製造することができる。

#### 【0075】

一般式(I)で示される本発明化合物のうち、上記に示した以外の化合物については、本明細書中に記載された実施例、あるいは公知の方法、例えば、「*Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations*, 2<sup>nd</sup> Edition (Richard C. Larock, John Wiley & Sons Inc, 1999)」に記載された方法を組み合わせて用いることで製造することができる。

#### 【0076】

本明細書中の各反応において、適宜、高分子ポリマー(例えば、ポリスチレン、ポリアクリルアミド、ポリプロピレン、ポリエチレングリコール等)に担持させた固相担持試薬を用いてもよい。

## 【0077】

本明細書中の各反応において、反応生成物は通常の精製手段、例えば、常圧下または減圧下における蒸留、シリカゲルまたはケイ酸マグネシウムを用いた高速液体クロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー、イオン交換樹脂、スカベンジャー樹脂あるいはカラムクロマトグラフィーまたは洗浄、再結晶などの方法により精製することができる。精製は各反応ごとに行なってもよいし、いくつかの反応終了後に行なってもよい。

## 【0078】

本明細書中の各反応において、加熱を伴う反応は、当業者にとって明らかなように、水浴、油浴、砂浴またはマイクロウェーブを用いて行なうことができる。

## 【0079】

## [薬理活性]

実施例記載以外の薬理試験、特に動物を用いたインビボ測定実験として、例えば、以下に示す方法がある。以下に示す方法により本発明化合物の血糖および血中脂質の低下作用を測定することができる。

血糖および血中脂質の低下作用 (1) :

KKAy/Ta Jclマウスの体重および血糖値を測定し、血糖値を指標に群分けを行ない、割り付ける。翌日以降6日間、本発明化合物を含む飼料、もしくは粉末飼料を与えて飼育する。反復投与後、体重と摂餌量を測定し、平均摂餌量から投与用量を換算する。また、血糖値、血漿中TG値に加えて、血中インスリン・遊離脂肪酸 (NEFA)、及びGOT・GPTを測定する。

## 【0080】

KKAy/Taマウスにおける飽食時の血糖、血中インスリン、NEFA値あるいは血漿中TG値の低下作用は糖尿病、高脂血症、動脈硬化症等の予防および／または治療剤としての可能性を示唆するものである。また、この作用はPPAR $\gamma$ の生体における活性化に由来している。一方、肝重量増加や肝の二頭酵素の発現量の増大はPPAR $\alpha$ の生体における活性化を反映していることが示唆される。

血糖および血中脂質の低下作用 (2) :

Zucker fa/faラット (系統名Crj- [ZUC] -fa/fa)、及び正常対照動物leanラット (系統名Crj- [ZUC] -lean) の体重および血糖・NEFA・TG、並びにHbA1c濃度を測定する。この中でHbA1c値及び体重を指標にして群分けし、翌日以降、本発明化合物を反復経口投与する。なお、対照群については媒体を投与する。

## 【0081】

反復投与開始後、平均摂餌量を算出し、血糖・NEFA・TG、並びにHbA1c濃度を測定する。また、経口糖負荷試験 (OGTT) を実施し、耐糖能改善作用を評価する。OGTTは、その前日より絶食とし、翌日、グルコース液2 g/5 mL/kgを負荷後、60分及び120分後の血糖値および、血中インスリン・NEFA・TG、GOT、GPT並びに肝湿重量を測定する。

## 【0082】

Zucker fa/faラットにおける飽食時の血糖、血中インスリン、NEFA、HbA1c値あるいは血漿中TG値の低下作用は糖尿病や高脂血症や動脈硬化症等の予防および／または治療剤としての可能性を示唆するものである。また、OGTTにおける空腹時血糖値の低下や耐糖能改善作用は糖尿病の予防および／または治療剤としての可能性を示唆する。これらの作用はPPAR $\gamma$ の生体における活性化に由来している。一方、肝重量増加はPPAR $\alpha$ の生体における活性化を反映していることが示唆される。

血糖および血中脂質の低下作用 (3) :

カニクイザルを試験実施施設にてさらに施設検疫及び馴化する。動物の体重を測定し、群分けを行ない媒体或いは本発明化合物3-100 mg/kg/dayを含む薬液を栄養カテーテル及び注射筒を用いて1日1回、反復経鼻胃内投与する。投与後、採血し、上述の血液学的検査 (赤血球数・ヘマトクリット・血色素量・血小板数・白血球数の測定) 及び血液化学的検査 (GOT・GPT・アルカリフォスファターゼ・総蛋白質・尿中窒素・クレアチニン・クレアチニンキナーゼ・総ビリルビン・血糖・TC・HDL・LDL・TGの測定) をす

る。また、本発明化合物の投与開始前、投与開始後14日目の投与後、1、2、4時間及び給餌（1時間の摂取時間）後、1、2、3時間に採血し、血糖・TC・HDL・LDL・TGを測定する。

#### 【0083】

正常カニクイザルにおける空腹時血漿TG値、TC値ならびにLDL値の低下作用は高脂血症や動脈硬化症等の予防および／または治療剤としての可能性を示唆するものである。同様に、食餌負荷後のTG上昇を抑制する点においてもこれは確認される。加えて、他の血液生化学的なパラメーターから毒性変化の有無が併せて評価できる。

#### 【0084】

##### 〔毒性〕

一般式（I）で示される本発明化合物の毒性は非常に低いものであり、医薬として使用するために十分安全であると考えられる。

#### 【0085】

##### 〔医薬品への適用〕

一般式（I）で示される本発明化合物またはその塩は、PPAR $\delta$ アゴニスト作用を有しており、例えば、HDLコレステロール上昇作用、LDLクリアランス増加作用や脂質、特にコレステロールの搬出促進作用を有していることから、例えば、糖・脂質代謝異常疾患（例えば、糖尿病、高脂血症（高コレステロール血症、低HDL血症、高LDL血症、高TG血症等）、動脈硬化症、心血管疾患、肥満症、メタボリックシンドローム等）、高血圧、循環器系疾患等の予防および／または治療剤としての応用が期待される。

#### 【0086】

一般式（I）で示される化合物またはその塩は、1）該化合物の予防および／または治療効果の補完および／または増強、2）該化合物の動態・吸収改善、投与量の低減、および／または3）該化合物の副作用の軽減のために他の薬剤と組み合わせて、併用剤として投与してもよい。

#### 【0087】

一般式（I）で示される化合物またはその塩と他の薬剤の併用剤は、1つの製剤中に両成分を配合した配合剤の形態で投与してもよく、また別々の製剤にして投与する形態をとってもよい。この別々の製剤にして投与する場合には、同時投与および時間差による投与が含まれる。また、時間差による投与は、一般式（I）で示される化合物またはその塩を先に投与し、他の薬剤を後に投与してもよいし、他の薬剤を先に投与し、一般式（I）で示される化合物またはその塩を後に投与してもかまわず、それぞれの投与方法は同じでも異なってもよい。

#### 【0088】

該他の薬剤は、低分子化合物であってもよく、また高分子の蛋白、ポリペプチド、ポリヌクレオチド（DNA、RNA、遺伝子）、アンチセンス、デコイ、抗体であるか、またはワクチン等であってもよい。他の薬剤の投与量は、臨床上用いられている用量を基準として適宜選択することができる。また、本発明化合物と他の薬剤の配合比は、投与対象の年齢および体重、投与方法、投与時間、対象疾患、症状、組み合わせなどにより適宜選択することができる。例えば、本発明化合物1重量部に対し、他の薬剤を0.01乃至100重量部用いればよい。他の薬剤は任意の2種以上を適宜の割合で組み合わせて投与してもよい。

#### 【0089】

上記併用剤により、予防および／または治療効果を奏する疾患は特に限定されず、一般式（I）で示される化合物またはその塩の予防および／または治療効果を補完および／または増強する疾患であればよい。

#### 【0090】

例えば、一般式（I）で示される化合物またはその塩の脂質低下作用の補完および／または増強のための他の薬剤、すなわち脂質改善剤としては、例えば、MTP（Microsomal Triglyceride Transfer Protein）阻害剤、HMG-CoA還元酵素阻害剤、スクアレン

シンセターゼ阻害剤、フィブラート系製剤（フィブリン酸誘導体）、ACAT（アシルCoA：コレステロール O-アシルトランスフェラーゼ）阻害剤、5-リポキシゲナーゼ阻害剤、コレステロール吸収阻害剤、胆汁酸吸収阻害剤、回腸Na<sup>+</sup>/胆汁酸共輸送体（ileal Na<sup>+</sup>/bile acid transporter; IBAT）阻害剤、LDL受容体活性化剤・発現増強剤、腓りパーゼ阻害剤、プロブコール製剤、ニコチン酸製剤、その他の抗高コレステロール血症治療剤等が挙げられる。

#### 【0091】

MTTP阻害剤としては、BMS-201038、BMS-212122、BMS-200150、GW-328713、R-103757等が挙げられる。HMG-CoA還元酵素阻害剤としては、アトルバスタチン、フルバスタチン、ロバスタチン、ピタバスタチン、プラバスタチン、ロスバスタチン、シンバスタチン等が挙げられる。ACAT阻害剤としては、F-12511、F-1394、CI-1011、メリナミド等が挙げられる。スクアレンシンセターゼ阻害剤としては、TAK-475等が挙げられる。フィブラート系製剤としては、ゲムフィプロジル、クロフィブラート、ベザフィブラート、フェノフィブラート等が挙げられる。ACAT阻害剤としては、CI-1011、FCE27677、RP73163等が挙げられる。コレステロール吸収阻害剤としては、エゼチマイブ等が挙げられる。胆汁酸吸収阻害剤として、コレステラミン、コレセベラム等が挙げられる。LDL受容体活性化剤・発現増強剤としては、MD-700、LY295427等が挙げられる。腓りパーゼ阻害剤としては、オーリスタット等が挙げられる。フィブラート系製剤とHMG-CoA還元酵素阻害剤を併用した場合に、時折、横紋筋融解症が伴うことが知られており、腎不全患者や腎機能の低下した患者には禁忌となっている。上述の併用の中には、横紋筋融解症が発生することなく脂質代謝異常を是正できる可能性がある。併用剤として好ましくは、HMG-CoA還元酵素阻害剤、コレステロール吸収阻害剤、胆汁酸吸収阻害剤、腓りパーゼ阻害剤である。

#### 【0092】

一般式（I）で示される化合物の血糖低下作用の補完および／または増強、そして糖尿病合併症治療の効果増強の他の薬剤、すなわち糖尿病治療剤としては、例えば、スルフォニル尿素系血糖低下剤、ビグアナイド系製剤、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤、速効型インスリン分泌促進剤、インスリン製剤、DP（ジペプチジルペプチダーゼ）4阻害剤、 $\beta$ 3アドレナリン受容体作動剤、その他の糖尿病治療剤、糖尿病合併症治療剤等と併用することが考えられる。

#### 【0093】

スルフォニル尿素系血糖低下剤としては、アセトヘキサミド、グリベンクラミド、グリクラジド、グリクロピラミド、クロルプロパミド、トラザミド、トルブタミド、グリメピリド等が挙げられる。ビグアナイド系製剤としては、塩酸ブフォルミン、塩酸メトフォルミン等が挙げられる。 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤としては、アカルボース、ボグリボース等が挙げられる。速効型インスリン分泌促進剤としては、ナテグリニド、レパグリニド等が挙げられる。DPP4阻害剤としては、NVP-DPP728A等が挙げられる。 $\beta$ 3アドレナリン受容体作動剤としては、AJ-9677、BMS-210285、CP-331679、KUL-1248、LY-362884、L-750335、CP-331648等が挙げられる。糖尿病合併症治療剤としては、エバルレスタット等が挙げられる。

#### 【0094】

一般式（I）で示される化合物の抗肥満作用の補完および／または増強の効果増強の他の薬剤、すなわち抗肥満剤としては、例えば、食欲抑制剤、腓りパーゼ阻害剤、 $\beta$ 3アドレナリン受容体作動剤、セロトニン・ノルエピネフリン・ドパミン再取込阻害剤等と併用することが考えられる。食欲抑制剤としては、レプチン、マジンドール、アンフェタミン、メタンフェタミン等が挙げられる。腓りパーゼ阻害剤としては、オーリスタット等が挙げられる。 $\beta$ 3アドレナリン受容体作動剤としては、AJ-9677、BMS-210285、CP-331679、KUL-1248、LY-362884、L-750335、CP-331648等が挙げられる。セロトニン・ノルエピネフリン・ドパミン再

取込阻害剤としては、シブトラミン等が挙げられる。

【0095】

一般式 (I) で示される化合物またはその塩と他の薬剤の重量比は特に限定されない。

【0096】

他の薬剤は、任意の2種以上を組み合わせ投与してもよい。

【0097】

また、一般式 (I) で示される化合物またはその塩の予防および／または治療効果を補完および／または増強する他の薬剤には、上記したメカニズムに基づいて、現在までに見出されているものだけでなく今後見出されるものも含まれる。

【0098】

一般式 (I) で示される本発明化合物またはその塩、または一般式 (I) で示される化合物またはその塩と他の薬剤の併用剤を上記の目的で用いるには、通常、全身的または局所的に、経口または非経口の形で投与される。

【0099】

投与量は、年齢、体重、症状、治療効果、投与方法、処理時間等により異なるが、通常、成人一人当たり、一回につき、1 mg から 1000 mg の範囲で一日一回から数回経口投与されるか、または成人一人当たり、一回につき、1 mg から 100 mg の範囲で一日一回から数回非経口投与されるか、または一日1時間から24時間の範囲で静脈内に持続投与される。

【0100】

もちろん前記したように、投与量は種々の条件により変動するので、上記投与量より少ない量で十分な場合もあるし、また範囲を越えて投与の必要な場合もある。

【0101】

一般式 (I) で示される本発明化合物またはその塩、または一般式 (I) で示される化合物またはその塩と他の薬剤の併用剤を投与する際には、経口投与のための内服用固形剤、内服液剤および、非経口投与のための注射剤、外用剤、坐剤、点眼剤、吸入剤等として用いられる。

【0102】

経口投与のための内服用固形剤には、錠剤、丸剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤等が含まれる。カプセル剤には、ハードカプセルおよびソフトカプセルが含まれる。

【0103】

このような内服用固形剤においては、ひとつまたはそれ以上の活性物質はそのままか、または賦形剤（ラクトース、マンニトール、グルコース、微結晶セルロース、デンプン等）、結合剤（ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム等）、崩壊剤（繊維素グリコール酸カルシウム等）、滑沢剤（ステアリン酸マグネシウム等）、安定剤、溶解補助剤（グルタミン酸、アスパラギン酸等）等と混合され、常法に従って製剤化して用いられる。また、必要によりコーティング剤（白糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート等）で被覆していてもよいし、また2以上の層で被覆していてもよい。さらにゼラチンのような吸収されうる物質のカプセルも包含される。

【0104】

経口投与のための内服液剤は、薬剤的に許容される水剤、懸濁剤・乳剤、シロップ剤、エリキシル剤等を含む。このような液剤においては、ひとつまたはそれ以上の活性物質が、一般的に用いられる希釈剤（精製水、エタノールまたはそれらの混液等）に溶解、懸濁または乳化される。さらにこの液剤は、湿潤剤、懸濁化剤、乳化剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、保存剤、緩衝剤等を含有していてもよい。

【0105】

非経口投与の中で、外用剤の剤形には、例えば、軟膏剤、ゲル剤、クリーム剤、湿布剤、貼付剤、リニメント剤、噴霧剤、吸入剤、スプレー剤、点眼剤、および点鼻剤等が含まれる。これらはひとつまたはそれ以上の活性物質を含み、公知の方法または通常使用され



ている処方により製造、調製される。

#### 【0106】

軟膏剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質を基剤に研和、または溶融させて製造、調製される。軟膏基剤は公知あるいは通常使用されているものから選ばれる。例えば、

高級脂肪酸または高級脂肪酸エステル（アジピン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、オレイン酸、アジピン酸エステル、ミリスチン酸エステル、パルミチン酸エステル、ステアリン酸エステル、オレイン酸エステル等）、ロウ類（ミツロウ、鯨ロウ、セレシン等）、界面活性剤（ポリオキシエチレンアルキルエーテルリン酸エステル等）、高級アルコール（セタノール、ステアリルアルコール、セトステアリルアルコール等）、シリコン油（ジメチルポリシロキサン等）、炭化水素類（親水ワセリン、白色ワセリン、精製ラノリン、流動パラフィン等）、グリコール類（エチレングリコール、ジエチレングリコール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、マクロゴール等）、植物油（ヒマシ油、オリーブ油、ごま油、テレピン油等）、動物油（ミンク油、卵黄油、スクワラン、スクワレン等）、水、吸収促進剤、かぶれ防止剤から選ばれるもの単独または2種以上を混合して用いられる。さらに、保湿剤、保存剤、安定化剤、抗酸化剤、着香剤等を含んでいてもよい。

#### 【0107】

ゲル剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質を基剤に溶融させて製造、調製される。ゲル基剤は公知あるいは通常使用されているものから選ばれる。例えば、低級アルコール（エタノール、イソプロピルアルコール等）、ゲル化剤（カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、エチルセルロース等）、中和剤（トリエタノールアミン、ジイソプロパノールアミン等）、界面活性剤（モノステアリン酸ポリエチレングリコール等）、ガム類、水、吸収促進剤、かぶれ防止剤から選ばれるもの単独または2種以上を混合して用いられる。さらに、保存剤、抗酸化剤、着香剤等を含んでいてもよい。

#### 【0108】

クリーム剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質を基剤に溶融または乳化させて製造、調製される。クリーム基剤は公知あるいは通常使用されているものから選ばれる。例えば、高級脂肪酸エステル、低級アルコール、炭化水素類、多価アルコール（プロピレングリコール、1, 3-ブチレングリコール等）、高級アルコール（2-ヘキシルデカノール、セタノール等）、乳化剤（ポリオキシエチレンアルキルエーテル類、脂肪酸エステル類等）、水、吸収促進剤、かぶれ防止剤から選ばれるもの単独または2種以上を混合して用いられる。さらに、保存剤、抗酸化剤、着香剤等を含んでいてもよい。

#### 【0109】

湿布剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質を基剤に溶融させ、練合物とし支持体上に展延塗布して製造される。湿布基剤は公知あるいは通常使用されているものから選ばれる。例えば、増粘剤（ポリアクリル酸、ポリビニルピロリドン、アラビアゴム、デンプン、ゼラチン、メチルセルロース等）、湿潤剤（尿素、グリセリン、プロピレングリコール等）、充填剤（カオリン、酸化亜鉛、タルク、カルシウム、マグネシウム等）、水、溶解補助剤、粘着付与剤、かぶれ防止剤から選ばれるもの単独または2種以上を混合して用いられる。さらに、保存剤、抗酸化剤、着香剤等を含んでいてもよい。

#### 【0110】

貼付剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質を基剤に溶融させ、支持体上に展延塗布して製造される。貼付剤用基剤は公知あるいは通常使用されているものから選ばれる。例えば、高分子基剤、油脂、高級脂肪酸、粘着付与剤、かぶれ防止剤から選ばれるもの単独または2種以上を混合して用いられる。さらに、保存剤、抗酸化剤、着香剤等を含んでいてもよい。

**【0111】**

リニメント剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物を水、アルコール（エタノール、ポリエチレングリコール等）、高級脂肪酸、グリセリン、セッケン、乳化剤、懸濁化剤等から選ばれるもの単独または2種以上に溶解、懸濁または乳化させて製造、調製される。さらに、保存剤、抗酸化剤、着香剤等を含んでもよい。

**【0112】**

噴霧剤、吸入剤、およびスプレー剤は、一般的に用いられる希釈剤以外に亜硫酸水素ナトリウムのような安定剤と等張性を与えるような緩衝剤、例えば、塩化ナトリウム、クエン酸ナトリウムあるいはクエン酸のような等張剤を含有していてもよい。スプレー剤の製造方法は、例えば、米国特許第 2,868,691 号および同第3,095,355 号に詳しく記載されている。また、エアゾル剤としても構わない。

**【0113】**

非経口投与のための注射剤としては、溶液、懸濁液、乳濁液および用時溶剤に溶解または懸濁して用いる固形の注射剤を包含する。注射剤は、ひとつまたはそれ以上の活性物質を溶剤に溶解、懸濁または乳化させて用いられる。溶剤として、例えば、注射用蒸留水、生理食塩水、植物油、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、エタノールのようなアルコール類等およびそれらの組み合わせが用いられる。さらにこの注射剤は、安定剤、溶解補助剤（グルタミン酸、アスパラギン酸、ポリソルベート 80（登録商標）等）、懸濁化剤、乳化剤、無痛化剤、緩衝剤、保存剤等を含んでもよい。これらは最終工程において滅菌するか無菌操作法によって製造、調製される。また無菌の固形剤、例えば、凍結乾燥品を製造し、その使用前に無菌化または無菌の注射用蒸留水または他の溶剤に溶解して使用することもできる。

**【0114】**

非経口投与のための吸入剤としては、エアロゾル剤、吸入用粉末剤又は吸入用液剤が含まれ、当該吸入用液剤は用時に水又は他の適当な媒体に溶解又は懸濁させて使用する形態であってもよい。

**【0115】**

これらの吸入剤は公知の方法に準じて製造される。

**【0116】**

例えば、吸入用液剤の場合には、防腐剤（塩化ベンザルコニウム、パラベン等）、着色剤、緩衝化剤（リン酸ナトリウム、酢酸ナトリウム等）、等張化剤（塩化ナトリウム、濃グリセリン等）、増粘剤（カルボキシビニルポリマー等）、吸収促進剤などを必要に応じて適宜選択して調製される。

**【0117】**

吸入用粉末剤の場合には、滑沢剤（ステアリン酸およびその塩等）、結合剤（デンプン、デキストリン等）、賦形剤（乳糖、セルロース等）、着色剤、防腐剤（塩化ベンザルコニウム、パラベン等）、吸収促進剤などを必要に応じて適宜選択して調製される。

**【0118】**

吸入用液剤を投与する際には通常噴霧器（アトマイザー、ネブライザー）が使用され、吸入用粉末剤を投与する際には通常粉末薬剤用吸入投与器が使用される。

**【0119】**

非経口投与のためその他の組成物としては、ひとつまたはそれ以上の活性物質を含み、常法により処方される直腸内投与のための坐剤および腔内投与のためのペッサリー等が含まれる。

**【発明の効果】****【0120】**

一般式（I）で示される本発明化合物またはその塩は、PPAR $\delta$ アゴニスト作用を有しており、例えば、HDLコレステロール上昇作用、LDLクリアランス増加作用や脂質、特にコレステロールの搬出促進作用を有していることから、例えば、糖・脂質代謝異常

疾患（例えば、糖尿病、高脂血症（高コレステロール血症、低HDL血症、高LDL血症、高TG血症等）、動脈硬化症、心血管疾患、肥満症、メタボリックシンドローム等）、高血圧、循環器系疾患等の予防および／または治療剤として有用である。

【発明を実施するための最良の形態】

【0121】

以下、実施例によって本発明を詳述するが、本発明はこれらに限定されるものではない。クロマトグラフィによる分離の箇所、TLCに示されているカッコ内の溶媒は、使用した溶出溶媒または展開溶媒を示し、割合は体積比を表す。NMRの箇所に示されているカッコ内の溶媒は、測定に使用した溶媒を示している。

【0122】

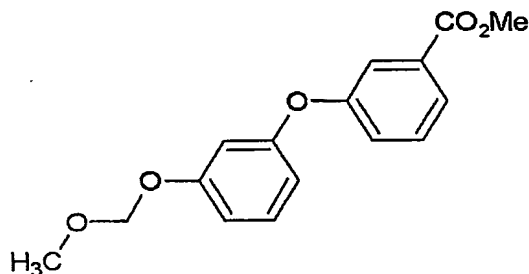
本発明化合物の命名について以下に示す。本明細書中に用いた命名は、IUPACの規則に準じた方法または一般的にIUPACの規則の命名を発生させるコンピュータ化されたシステム、ACD/Name<sup>TM</sup>（バージョン6.00、Advanced Chemistry Development Inc.社製）に基づいて行った。

#### 実施例 1

メチル 3-〔3-（メトキシメトキシ）フェノキシ〕ベンゾエート

【0123】

【化17】



【0124】

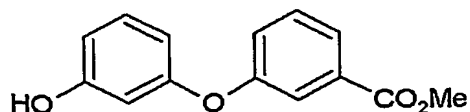
〔3-（メトキシメトキシ）フェニル〕ボロン酸（597 mg）、メチル 3-ヒドロキシメチルベンゾエート（152 mg）のジクロロメタン溶液（12 ml）にモレキュラーシーブス（38 mg）、酢酸銅（200 mg）を加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物に酢酸エチルを加えた後、セライト（商品名）濾過した。濾液を混合溶媒（飽和炭酸水素ナトリウム水溶液：飽和アンモニア水=4：1）、水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=8：1）で精製し、下記の物性値を有する標題化合物（320 mg）を得た。  
TLC：R<sub>f</sub> 0.71（ヘキサン：酢酸エチル=2：1）。

#### 実施例 2

メチル 3-（3-ヒドロキシフェノキシ）ベンゾエート

【0125】

【化18】



【0126】

実施例 1 で製造した化合物（320 mg）を 4N 塩化水素／ジオキサン（8 mL）溶液に溶解し、室温で 20 分間攪拌した。反応混合物を濃縮し、得られた残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=2：1）で精製し、下記の物性値を有する標題化合物（200 mg）を得た。

TLC：R<sub>f</sub> 0.49（ヘキサン：酢酸エチル=2：1）；

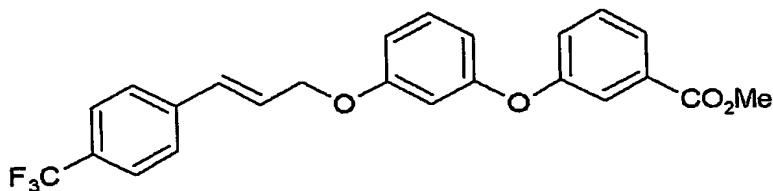
NMR (CDCl<sub>3</sub>)：δ 7.78, 7.67, 7.41, 7.22, 7.19, 6.60, 6.57, 6.50, 5.18, 3.90。

実施例 3

メチル 3- [3- ( { (2E) - 3- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] - 2-  
プロペン-1-イル} オキシ) フェノキシ] ベンゾエート

【0127】

【化19】



【0128】

実施例 2 で製造した化合物 (188 mg)、1- [(1E) - 3-ブロモプロプ-1-エン-1-イル] -4- (トリフルオロメチルメチル) ベンゼン (204 mg) のジメチルホルムアミド溶液 (3 mL) にジイソプロピルエチルアミン (0.12 mL) および炭酸カリウム (117 mg) を加えて室温で 2.5 時間撹拌した。反応混合物に水を加えて混合溶媒 (ヘキサン: 酢酸エチル=1:2) で抽出した。有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル=8:1) で精製し、下記の物性値を有する標題化合物 (236 mg) を得た。

TLC: Rf 0.70 (ヘキサン: 酢酸エチル=2:1) ;

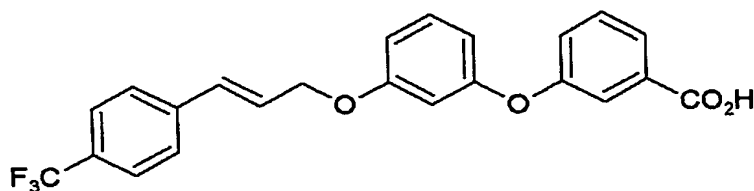
NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.79, 7.67, 7.58, 7.49, 7.40, 7.30-7.21, 6.81-6.71, 6.66-6.61, 6.48, 4.70, 3.89。

実施例 4

3- [3- ( { (2E) - 3- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] - 2-プロペン-1-イル} オキシ) フェノキシ] 安息香酸

【0129】

【化20】



【0130】

実施例 3 で製造した化合物 (196 mg) のメタノール溶液 (2.2 mL) に 2N 水酸化ナトリウム水溶液 (1.1 mL) およびメタノール (4.4 mL) を加えて 60℃ で 2 時間撹拌した。反応混合物を冷却し、2N 塩酸で酸性とした後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濃縮した。得られた粗結晶を混合溶媒 (ヘキサン: 酢酸エチル=4:1) で洗浄した後、濾取、乾燥することにより下記の物性値を有する標題化合物 (150 mg) を得た。

TLC: Rf 0.54 (ジクロロメタン: メタノール=19:1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 4.76, 6.75-6.60, 6.89-6.80, 7.38-7.27, 7.44, 7.50, 7.74-7.65, 13.12。

実施例 5 (1) - (33)

実施例 2 で製造した化合物の代わりに相当するアルコール誘導体を用いて、実施例 3 → 実施例 4 と同様の目的の操作に付し、さらに必要に応じて公知の方法で相当する塩に変換することにより、以下に示す本発明化合物を得た。

実施例 5 (1)

4- [4- ( { (2E) - 3- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] - 2-プロペン

ー1-イル} オキシ) フェノキシ] 安息香酸

TLC: Rf 0.33 (ジクロロメタン:メタノール=19:1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 4.78, 6.70, 6.87, 6.95, 7.13-7.05, 7.75-7.66, 7.91, 12.75。

実施例 5 (2)

{3-[3-( { (2E) -3-[4-(トリフルオロメチル) フェニル] -2-プロペン-1-イル} オキシ) フェノキシ] フェニル} 酢酸

TLC: Rf 0.42 (ジクロロメタン:メタノール=19:1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 3.55, 4.74, 6.56, 6.73-6.60, 6.83-6.75, 6.88, 6.94, 7.03, 7.34-7.24, 7.69, 12.36。

実施例 5 (3)

{4-[4-( { (2E) -3-[4-(トリフルオロメチル) フェニル] -2-プロペン-1-イル} オキシ) フェノキシ] フェニル} 酢酸

TLC: Rf 0.49 (ジクロロメタン:メタノール=19:1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 3.52, 4.75, 6.69, 6.86, 6.91-6.84, 7.01-6.95, 7.06-7.00, 7.21, 12.29。

実施例 5 (4)

4-フルオロ-3-[3-( { (2E) -3-[4-(トリフルオロメチル) フェニル] -2-プロペン-1-イル} オキシ) フェノキシ] 安息香酸

TLC: Rf 0.35 (ジクロロメタン:メタノール=19:1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 4.76, 6.75-6.58, 6.88-6.80, 7.32, 7.50, 7.56, 7.72-7.66, 7.77, 13.17。

実施例 5 (5)

2-メチル-3-[3-( { (2E) -3-[4-(トリフルオロメチル) フェニル] -2-プロペン-1-イル} オキシ) フェノキシ] 安息香酸

TLC: Rf 0.37 (ジクロロメタン:メタノール=19:1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 2.34, 4.73, 6.42, 6.53, 6.65, 6.74, 6.82, 7.13, 7.26, 7.29, 7.62, 7.68, 13.04。

実施例 5 (6)

4-メチル-3-[3-( { (2E) -3-[4-(トリフルオロメチル) フェニル] -2-プロペン-1-イル} オキシ) フェノキシ] 安息香酸

TLC: Rf 0.43 (ジクロロメタン:メタノール=19:1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 2.25, 4.75, 6.52, 6.71-6.59, 6.87-6.77, 7.29, 7.34, 7.42, 7.65, 7.68, 12.96。

実施例 5 (7)

4-[3-( { (2E) -3-[4-(トリフルオロメチル) フェニル] -2-プロペン-1-イル} オキシ) フェノキシ] 安息香酸

TLC: Rf 0.39 (ジクロロメタン:メタノール=19:1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 4.77, 6.73-6.50, 6.76, 6.91-6.79, 7.03, 7.35, 7.68, 7.92, 12.81。

実施例 5 (8)

{4-メトキシ-3-[3-( { (2E) -3-[4-(トリフルオロメチル) フェニル] -2-プロペン-1-イル} オキシ) フェノキシ] フェニル} 酢酸

TLC: Rf 0.37 (ジクロロメタン:メタノール=19:1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 3.49, 3.70, 4.71, 6.39, 6.46, 6.69-6.59, 6.81, 6.95, 7.10-7.05, 7.20, 7.69, 12.26。

実施例 5 (9)

{4-[3-( { (2E) -3-[4-(トリフルオロメチル) フェニル] -2-プロペン-1-イル} オキシ) フェノキシ] フェニル} 酢酸

TLC: Rf 0.37 (ジクロロメタン:メタノール=19:1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 3.54, 4.74, 6.54, 6.71-6.60, 6.86-6.76, 6.96, 7.31-7.20, 7.6

8, 12.32。

実施例 5 (10)

{2- [3- ( { (2E) - 3- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] - 2-プロペン-1-イル} オキシ) フェノキシ] フェニル} 酢酸

TLC: Rf 0.42 (ジクロロメタン:メタノール=19:1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 3.56, 4.72, 6.50, 6.55, 6.65, 6.75, 6.90-6.77, 7.11, 7.27-7.20, 7.35, 7.68, 12.26。

実施例 5 (11)

{4-メチル-3- [3- ( { (2E) - 3- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] - 2-プロペン-1-イル} オキシ) フェノキシ] フェニル} 酢酸 ナトリウム塩

TLC: Rf 0.23 (酢酸エチル) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 2.06, 3.14, 4.72, 6.43-6.48, 6.60-6.69, 6.82, 6.96, 7.10, 7.21, 7.68。

実施例 5 (12)

{3-メチル-5- [3- ( { (2E) - 3- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] - 2-プロペン-1-イル} オキシ) フェノキシ] フェニル} 酢酸

TLC: Rf 0.24 (酢酸エチル) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 2.28, 3.55, 4.67, 6.46, 6.59-6.62, 6.68-6.76, 6.83, 7.20-7.23, 7.47, 7.57。

実施例 5 (13)

{2-メチル-3- [3- ( { (2E) - 3- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] - 2-プロペン-1-イル} オキシ) フェノキシ] フェニル} 酢酸

TLC: Rf 0.31 (ジクロロメタン:メタノール=19:1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 2.06, 3.65, 4.72, 6.41, 6.48, 6.74-6.59, 6.87-6.76, 7.06, 7.14, 7.24, 7.68, 12.36。

実施例 5 (14)

{4-クロロ-3- [3- ( { (2E) - 3- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] - 2-プロペン-1-イル} オキシ) フェノキシ] フェニル} 酢酸

TLC: Rf 0.43 (ジクロロメタン:メタノール=19:1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 3.56, 4.74, 6.49, 6.58, 6.66, 6.87-6.75, 7.05, 7.11, 7.28, 7.51, 7.69, 12.39。

実施例 5 (15)

{2-クロロ-4-メチル-3- [3- ( { (2E) - 3- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] - 2-プロペン-1-イル} オキシ) フェノキシ] フェニル} 酢酸

TLC: Rf 0.48 (ジクロロメタン:メタノール=19:1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 2.08, 3.71, 4.71, 6.31, 6.37, 6.72-6.58, 6.80, 7.28-7.18, 7.68, 12.44。

実施例 5 (16)

(2E) - 3- (3- {3- [ ( { (E) - 2- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] } ビニルオキシ) メチル] フェノキシ} フェニル) アクリル酸

TLC: Rf 0.41 (ジクロロメタン:メタノール=19:1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 4.75, 6.51, 6.58, 6.71-6.59, 6.87-6.78, 7.03, 7.30, 7.43-7.36, 7.47, 7.56, 7.68, 12.42。

実施例 5 (17)

3- (3- {3- [ ( { (E) - 2- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] } ビニルオキシ) メチル] フェノキシ} フェニル) プロパン酸

TLC: Rf 0.50 (ジクロロメタン:メタノール=19:1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 2.6-2.48, 2.79, 4.74, 6.54, 6.72-6.60, 6.87-6.74, 6.91, 7.00, 7.31-7.23, 7.70, 12.11。

実施例 5 (18)

{2-フルオロ-5-[3-( { (2E)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-プロペン-1-イル} オキシ) フェノキシ] フェニル} 酢酸 ナトリウム塩  
TLC: Rf 0.38 (クロロホルム:メタノール=9:1);  
NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 3.19, 4.73, 6.85-6.49, 7.05-6.99, 7.25, 7.66.

実施例5 (19)

{4-フルオロ-3-[3-( { (2E)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-プロペン-1-イル} オキシ) フェノキシ] フェニル} 酢酸 ナトリウム塩  
TLC: Rf 0.43 (クロロホルム:メタノール=9:1);  
NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 3.19, 4.73, 6.49, 6.85-6.58, 7.27-7.03, 7.68.

実施例5 (20)

{3-[4-( { (2E)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-プロペン-1-イル} オキシ) フェノキシ] フェニル} 酢酸  
TLC: Rf 0.27 (ジクロロメタン:メタノール=19:1);  
NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 3.53, 4.75, 6.69, 6.78, 6.90-6.80, 6.97, 7.07-6.97, 7.26, 7.75-7.65, 12.31.

実施例5 (21)

{2-[4-( { (2E)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-プロペン-1-イル} オキシ) フェノキシ] フェニル} 酢酸  
TLC: Rf 0.33 (ジクロロメタン:メタノール=19:1);  
NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 3.60, 4.74, 6.74-6.64, 6.95-6.82, 7.07-6.97, 7.21, 7.31, 7.70, 12.23.

実施例5 (22)

{3-[2-メチル-5-( { (2E)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-プロペン-1-イル} オキシ) フェノキシ] フェニル} 酢酸  
TLC: Rf 0.63 (ジクロロメタン:メタノール=19:1);  
NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 2.07, 3.53, 4.68, 6.53, 6.62, 6.86-6.72, 6.96, 7.22, 7.24, 7.67, 12.32.

実施例5 (23)

{3-メトキシ-5-[3-( { (2E)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-プロペン-1-イル} オキシ) フェノキシ] フェニル} 酢酸 ナトリウム塩  
TLC: Rf 0.38 (クロロホルム:メタノール=9:1);  
NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 3.09, 3.67, 4.74, 6.32, 6.45, 6.86-6.64, 7.26, 7.69.

実施例5 (24)

{2-(トリフルオロメチル)-5-[3-( { (2E)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-プロペン-1-イル} オキシ) フェノキシ] フェニル} 酢酸  
TLC: Rf 0.36 (ジクロロメタン:メタノール=19:1);  
NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 3.74, 4.77, 6.72-6.62, 6.92-6.76, 6.97, 7.16, 7.37, 7.62, 7.69, 12.51.

実施例5 (25)

{3-[2-( { (2E)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-プロペン-1-イル} オキシ) フェノキシ] フェニル} 酢酸  
TLC: Rf 0.54 (クロロホルム:メタノール=9:1);  
NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 3.57, 4.70, 6.31, 6.50, 6.89-6.85, 7.00-6.94, 7.05, 7.16-7.11, 7.25, 7.35, 7.52.

実施例5 (26)

{2-メチル-3-[2-メチル-5-( { (2E)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-プロペン-1-イル} オキシ) フェノキシ] フェニル} 酢酸  
TLC: Rf 0.43 (ジクロロメタン:メタノール=19:1);  
NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 2.09, 2.14, 3.64, 4.63, 6.23, 6.58, 6.72-6.63, 6.74, 6.99, 7.07, 7.19, 7.73-7.60, 12.38.

実施例5 (27)

{4-メチル-3-[2-メチル-5-( { (2E) -3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-プロペン-1-イル} オキシ)フェノキシ]フェニル} 酢酸

TLC: Rf 0.43 (ジクロロメタン:メタノール=19:1);

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 2.13, 2.15, 3.46, 4.64, 6.28, 6.60, 6.73-6.65, 6.75, 6.93, 7.20, 7.69-7.61, 12.25。

実施例5 (28)

{2-フルオロ-3-[3-( { (2E) -3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-プロペン-1-イル} オキシ)フェノキシ]フェニル} 酢酸

TLC: Rf 0.49 (クロロホルム:メタノール=9:1);

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 3.74, 4.68, 6.46, 6.60-6.57, 6.76-6.67, 7.06-6.90, 7.25-7.20, 7.48, 7.57。

実施例5 (29)

{4-[2-( { (2E) -3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-プロペン-1-イル} オキシ)フェノキシ]フェニル} 酢酸

TLC: Rf 0.51 (クロロホルム:メタノール=9:1);

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 3.59, 4.72, 6.34, 6.54, 6.94-6.90, 6.99-6.96, 7.06-7.03, 7.21-7.10, 7.37, 7.54。

実施例5 (30)

3, 4-ジメトキシ-5-[3-( { (2E) -3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-プロペン-1-イル} オキシ)フェノキシ]安息香酸

TLC: Rf 0.36 (ジクロロメタン:メタノール=19:1);

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 3.74, 3.87, 4.75, 6.52, 6.71-6.60, 6.87-6.75, 7.13, 7.27, 7.39, 7.70-7.65, 13.03。

実施例5 (31)

{3, 4-ジメトキシ-5-[3-( { (2E) -3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-プロペン-1-イル} オキシ)フェノキシ]フェニル} 酢酸

TLC: Rf 0.35 (ジクロロメタン:メタノール=19:1);

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 3.49, 3.61, 3.79, 4.72, 6.47, 6.58-6.52, 6.64, 7.74-7.66, 7.23, 7.6, 12.31。

実施例5 (32)

[3-(3-{3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロポキシ}フェノキシ)フェニル] 酢酸

TLC: Rf 0.42 (ジクロロメタン:メタノール=19:1);

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 2.08-1.95, 2.86-2.75, 3.56, 3.94, 6.57-6.50, 6.69, 6.88, 6.93, 7.03, 7.25, 7.31, 7.45, 7.62, 12.27。

実施例5 (33)

2-[3-( { (2E) -3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-プロペン-1-イル} オキシ)フェノキシ]安息香酸

TLC: Rf 0.52 (ジクロロメタン:メタノール=19:1);

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 4.73, 6.45, 6.54, 6.65, 6.74, 6.82, 7.02, 7.30-7.21, 7.53, 7.68, 7.82, 12.85。

生物学的実施例

一般式(I)で示される本発明化合物が、PPARアゴニスト活性を有することは以下の実験で証明された。

PPARアゴニスト活性の測定

(1) ヒトPPARを用いたルシフェラーゼアッセイの材料の調製

本発明の測定法は以下の如く本発明化合物を評価するために測定精度の向上および測定感度の改良を加えたものである。

【0131】



すなわち、チミジンキナーゼ (TK) プロモーター支配下にルシフェラーゼ遺伝子が発現するベクターを作成する目的で、PicaGene Basic Vector 2 (商品名、東洋インキ社、カタログNo. 309-04821) からルシフェラーゼ構造遺伝子を切り出し、TKプロモーターをもつpTK $\beta$  (クロンテック社、カタログNo. 6179-1) から、必要最小のプロモーター活性として、TKプロモーター (-105/+51) 支配下のルシフェラーゼ遺伝子発現ベクターpTK-Luc.を作成した。TKプロモーター上流に、酵母の基本転写因子であるGal4蛋白の応答配列、UASを4回繰り返したエンハンサー配列を挿入し、4xUAS-TK-Luc.を構築し、レポーター遺伝子とした。以下に用いたエンハンサー配列 (配列番号1) を示す。

配列番号1: Gal4蛋白応答配列を繰り返したエンハンサー配列

5'-T (CGACGGAGTACTGTCCTCCG) x4 AGCT-3'

酵母Gal4蛋白のDNA結合領域のカルボキシル末端に、核内受容体ヒトPPAR $\alpha$ 、 $\gamma$ または $\delta$ のリガンド結合領域を融合させた、キメラ受容体蛋白を発現するベクターを以下のように作成した。すなわち、PicaGene Basic Vector 2 (商品名、東洋インキ社、カタログNo. 309-04821) を基本発現ベクターとして、プロモーター・エンハンサー領域はそのままに、構造遺伝子をキメラ受容体蛋白のそれに交換した。

#### 【0132】

Gal4蛋白のDNA結合領域、1番目から147番目までのアミノ酸配列をコードするDNA下流に、ヒトPPAR $\alpha$ 、 $\gamma$ または $\delta$ のリガンド結合領域をコードするDNAが、フレームが合うように融合して、PicaGene Basic Vector 2のプロモーター・エンハンサー領域下流に挿入した。この際、発現したキメラ蛋白が核内に局在すべく、ヒトPPAR $\alpha$ 、 $\gamma$ または $\delta$ のリガンド結合領域のアミノ末端には、SV40 T-antigen由来の核移行シグナル、Ala Pro Lys Lys Lys Arg Lys Val Glyを配し、一方、カルボキシル末端には発現蛋白質の検出用にエピトープタグシーケンスとして、インフルエンザのヘマグルチニンエピトープ、Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Alaと翻訳停止コドンとを順に配するようなDNA配列とした。

#### 【0133】

ヒトPPAR $\alpha$ 、 $\gamma$ または $\delta$ のリガンド結合領域として用いた構造遺伝子部分は、R. Mukherjeeら (J. Steroid Biochem. Molec. Biol., 51, 157 (1994) 参照)、M. E. Greenら (Gene Expression., 4, 281 (1995) 参照)、A. Elbrechtら (Biochem Biophys. Res. Commun., 224, 431 (1996) 参照) またはA. Schmidtら (Mol. Endocrinology., 6, 163 (1992) 参照) に記載された、ヒトPPARの構造比較から、

ヒトPPAR $\alpha$ リガンド結合領域: Ser<sup>167</sup>-Tyr<sup>468</sup>

ヒトPPAR $\gamma$ リガンド結合領域: Ser<sup>176</sup>-Tyr<sup>478</sup>

ヒトPPAR $\delta$ リガンド結合領域: Ser<sup>139</sup>-Tyr<sup>441</sup>

(ヒトPPAR $\gamma$ 1、ヒトPPAR $\gamma$ 2ではSer<sup>204</sup>-Tyr<sup>506</sup>に相当し、全く同じ塩基配列である。) をコードするDNAを使用した。また、基本転写に対する影響をモニターすべく、PPARリガンド結合領域を欠失したGal4蛋白のDNA結合領域、1番目から147番目までのアミノ酸配列のみをコードするDNAを有する発現ベクターも併せて調整した。

(2) ヒトPPAR $\alpha$ 、 $\gamma$ または $\delta$ を用いたルシフェラーゼアッセイ

宿主細胞として用いたCV-1細胞は常法に従って培養した。すなわち、ダルベッコ改変イーグル培地 (DMEM) に牛胎児血清 (GIBCO BRL社、カタログNo. 26140-061) を終濃度10%になるように添加し、さらに終濃度50 U/mlのペニシリンGと50  $\mu$ g/mlの硫酸ストレプトマイシンを加えた培地にて、5%炭酸ガス中、37℃で培養した。

#### 【0134】

レポーター遺伝子、Gal4-PPAR発現ベクターの両DNAを、宿主細胞内へ導入するトランスフェクションに際し、細胞を予め10 cm dishに2 x 10<sup>6</sup> cells播種しておき、血清を含まない培地で一回洗浄操作を施した後、同培地10mlを加えた。レポーター遺伝子10  $\mu$ g、Gal4-PPAR発現ベクター0.5  $\mu$ gとLipofectAMINE (商品名、GIBCO BRL社、カタログNo. 18324-012) 50  $\mu$ lをよく混和し、上記培養dishに添加した。37℃で培養を5-6時間続け、10mlの透析牛胎児血清 (GIBCO BRL社、カタログNo. 26300-061) 20%を含む培地

を加えた。37℃で一晩培養した後、細胞をトリプシン処理によって分散させ、8000 cells/100  $\mu$ l DMEM-10%透析血清/wellの細胞密度で96穴プレートに再播種し、数時間培養し細胞が付着したとき、検定濃度の2倍濃度を含む本発明化合物のDMEM-10%透析血清溶液100  $\mu$ lを添加した。37℃で42時間培養し、細胞を溶解させ、常法に従ってルシフェラーゼ活性を測定した。

#### 【0135】

その結果、本発明化合物は、PPAR $\delta$ に対して優れたアゴニスト活性を示した。

#### 血中コレステロールおよび血中脂質低下作用:

SDラットに高コレステロール飼料(5.5%ピーナツ油、1.5%コレステロール、0.5%コル酸を混合したCRF-1固形飼料、オリエンタルバイオサービス)を負荷後、絶食下ラットの体重を測定し、次の各種パラメーター濃度を測定した。測定項目は、LDL、HDL、TG値、NEFA、TC値である。HDL濃度に基づく群分けを行ない、翌日から6日間連続で毎日一回化合物を媒体(0.5%メチルセルロース水溶液)に懸濁させて強制経口投与するとともに高コレステロール飼料の負荷を継続した。最終投与終了後血中脂質(TG、HDL、LDL、NEFA、TC値)を測定した。その結果、本発明化合物は用量に応じてHDLを上昇させ、またLDLを低下させたので、高脂血症治療剤として有用である。

#### 【0136】

##### [製剤例]

##### 製剤例 1

以下の各成分を常法により混合した後打錠して、一錠中に50mgの活性成分を含有する錠剤1万錠を得た。

- ・ {3-[2-( {[ビス(4-メチルフェニル)メチレン]アミノ}オキシ)エトキシ]フェニル}酢酸 . . . 500 g
- ・ カルボキシメチルセルロースカルシウム(崩壊剤) . . . 20 g
- ・ ステアリン酸マグネシウム(潤滑剤) . . . 10 g
- ・ 微結晶セルロース . . . 470 g

##### 製剤例 2

以下の各成分を常法により混合した後、溶液を常法により滅菌し、5mlずつアンプルに充填し、常法により凍結乾燥し、1アンプル中20mgの活性成分を含有するアンプル1万本を得た。

- ・ {3-[2-( {[ビス(4-メチルフェニル)メチレン]アミノ}オキシ)エトキシ]フェニル}酢酸 . . . 200 g
- ・ マンニトール . . . 2000 g
- ・ 蒸留水 . . . 50 L

#### 【産業上の利用可能性】

#### 【0137】

一般式(I)で示される本発明化合物またはその塩は、医薬品として有用である。

## 【配列表】

&lt;110&gt; ONO Pharmaceutical Co., Ltd.

&lt;120&gt; Phenyl ether derivatives

&lt;130&gt; PPJP-26

&lt;160&gt; 3

&lt;170&gt; PatentIn Ver. 3.1

&lt;210&gt; 1

&lt;211&gt; 85

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Artificial sequence

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; Enhancer sequence including 4 times repeated Gal4 protein response sequences

&lt;400&gt; 1

tgcacggagt	actgtcctcc	gcgacggagt	actgtcctcc	gcgacggagt	actgtcctcc	60
gcgacggagt	actgtcctcc	gagct				85

&lt;210&gt; 2

&lt;211&gt; 9

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Unknown

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; Nuclear localization signal derived from SV-40 T-antigen

&lt;400&gt; 2

Ala Pro Lys Lys Lys Arg Lys Val Gly

1

5

&lt;210&gt; 3

&lt;211&gt; 9

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Influenza virus

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; hemagglutinin epitope

&lt;400&gt; 3

Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Ala

1

5

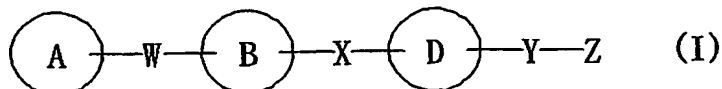
【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 高脂血症等の予防および／または治療剤などとして有用であり、経口吸収性に優れ、かつ安全な PPAR 制御剤の開発が切望されている。

【解決手段】 本発明は、一般式 (I)

【化 1】



(式中、環 A、環 B および環 D はそれぞれ独立して置換基を有していてもよい環状基を表し、W は主鎖の原子数 1-8 のスペーサーを表し、X は主鎖の原子数 1-2 のスペーサーを表し、Y は結合手または主鎖の原子数 1-8 のスペーサーを表し、Z は酸性基を表す。) で示される化合物またはその塩に関する。

一般式 (I) で示される本発明化合物またはその塩は、PPAR  $\delta$  アゴニスト作用を有しており、糖・脂質代謝異常疾患（糖尿病、高脂血症動脈硬化症、心血管疾患、肥満症、メタボリックシンドローム等）、高血圧、循環器系疾患等の予防および／または治療剤として有用である。

【選択図】 なし

認定・付加情報

特許出願の番号	特願2003-286199
受付番号	50301292138
書類名	特許願
担当官	第六担当上席 0095
作成日	平成15年 8月 5日

<認定情報・付加情報>

【提出日】 平成15年 8月 4日

特願 2003-286199

出願人履歴情報

識別番号

[000185983]

1. 変更年月日

1990年 9月 2日

[変更理由]

新規登録

住所

大阪府大阪市中央区道修町2丁目1番5号

氏名

小野薬品工業株式会社

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**